

Purified galactomannan as an improved pharmaceutical excipient**Publication number:** JP11507406T**Publication date:** 1999-06-29**Inventor:****Applicant:****Classification:**

- international: **A61K47/36; A61K9/20; C08B37/00; C08L5/14;**
A61K47/36; A61K9/20; C08B37/00; C08L5/00; (IPC1-
7): C08B37/00; A61K47/36

- european: **A61K9/20H6F; C08B37/00P6; C08L5/14**

Application number: JP19960501932T 19960607**Priority number(s):** WO1996US09659 19960607; US19950487605
19950607**Also published as:**

WO9640163 (A1)

US6063402 (A1)

Report a data error here

Abstract not available for JP11507406T

Abstract of corresponding document: **US6063402**

Disclosed is a substantially anhydrous, powdered, galactomannan composition consisting essentially of a galactomannan hydrocolloid exhibiting about 50% to about 90% by weight of anhydromannose residues and about 10% to about 50% by weight anhydrogalactose residues; less than about 1% by weight of protein material and less than about 3% of other nonaqueous impurities. This material is useful for preparing pharmaceutical compositions both in the substantially anhydrous form but preferably in an anhydrated form which includes about 5-15% by weight water. The pharmaceutical compositions comprise a therapeutically effective amount of a drug, the hydrated powdered galactomannan composition and optionally other pharmaceutically-acceptable excipients. When the hydrated powdered purified galactomannan of the invention is used to form a tablet, one sees improved hardness in the tablet formed. The pharmaceutical composition of the invention is particularly valuable for delivering a therapeutically effective drug to the colon without significant release of the drug in the upper GI tract after oral administration of the composition. Unique means to prepare the purified galactomannan in large quantities is provided.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

1. It is in General Anhydrous Powder-like Galactomannan Constituent Which Mainly Consists of Galactomannan Hydrocolloid, and is Said Galactomannan Hydrocolloid. About 50 % of the Weight thru/or about 90% of the Weight of Anhydrous Mannose Residue, about 10 % of the Weight, or about 50% of the Weight of Anhydrous Galactose Residue;
Less than about 1.0% of the weight of protein;
The constituent characterized by including less than about 3.0% of the weight of other nonaqueous nature impurities.
2. Constituent according to claim 1 characterized by for said protein being said less than 0.5% of the weight of constituent, and nonaqueous nature impurity being less than 2.0 % of the weight.
3. Constituent according to claim 1 characterized by grain size of said powdered constituent being diameter of less than 150 microns.
4. Constituent according to claim 3 characterized by said grain size being less than 125 microns.
5. Constituent according to claim 4 characterized by said grain size being less than 75 microns.
6. Constituent according to claim 1 characterized by obtaining said galactomannan from "Cyamopsis tetragonolobus."
7. It is Galactomannan Constituent of the Shape of Powder by Which Hydration was Carried Out Which Mainly Consists of Galactomannan Hydrocolloid, and is Said Galactomannan Hydrocolloid. About 50 % of the Weight thru/or about 90% of the Weight of Anhydrous Mannose Residue, about 10 % of the Weight, or about 50% of the Weight of Anhydrous Galactose Residue;
Less than about 1.0% of the weight of protein;
Less than about 3.0% of the weight of other nonaqueous nature impurities;
The constituent characterized by including about 5 % of the weight thru/or about 15.0% of the weight of water.
8. Constituent according to claim 7 characterized by for said protein being said less than 0.5% of the weight of constituent, and nonaqueous nature impurity being less than 2.0 % of the weight.
9. Constituent according to claim 7 characterized by grain size of said powdered constituent being diameter of less than 150 microns.
10. The constituent according to claim 9 characterized by said grain size being less than 125 microns.
11. The constituent according to claim 10 characterized by said grain size being less than 75 microns.
12. The constituent according to claim 7 characterized by obtaining said galactomannan hydrocolloid from "Cyamopsis tetragonolobus."
13. Drug of Amount Which is Constituent for Physic and Has (a) Curative Effect, (B), and (I) -- Galactomannan Hydrocolloid Which Has about 50 about 90% of the Weight of Anhydrous Mannose Residue and about 10 thru/or about 50% of the Weight of Anhydrous Galactose Residue, and;
(ii) -- less than about 1.0% of the weight of protein, and; (iii) -- the physic constituent Lord containing the impurity of less than about 3.0% of the weight of other non-drainage systems, and the excipient of the others added according to the galactomannan constituent of the shape of powder by which hydration was carried out which mainly consists of about 5.0 thru/or about 15.0% of the weight of water, and a;(iv) (c) request permissible in physic.
14. The constituent according to claim 13 characterized by for said protein being said less than 0.5% of the weight of galactomannan hydrocolloid, and a nonaqueous nature impurity being less than 2.0 % of the weight.
15. The constituent according to claim 14 characterized by the grain size of said powdered galactomannan

hydrocolloid being the diameter of less than 150 microns.

16. The constituent according to claim 15 characterized by said grain size being less than 125 microns.

17. The constituent according to claim 16 characterized by said grain size being less than 75 microns.

18. The constituent according to claim 13 characterized by obtaining said galactomannan hydrocolloid from "Cyamopsis tetragonolobus."

19.(a) about 1 % of the weight thru/or about 60% of the weight of the amount of all the constituents for physic -- said drug -- existing -- about 40 % of the weight thru/or about 99% of the weight of the amount of the all (b) constituents for physic -- the galactomannan constituent of the shape of said powder -- existing -- about 20.0 or less % of the weight of a request of the all (c) constituents for physic -- responding -- said -- others -- the constituent for physic according to claim 13 characterized by an excipient existing.

20.(a) about 5 % of the weight thru/or about 40% of the weight of an amount -- said drug -- existing -- (b) -- about 60 % of the weight thru/or about 90% of the weight of an amount -- the galactomannan constituent of the shape of said powder -- existing -- (c) -- about 0.5 % of the weight thru/or about 5% of the weight of an amount -- said -- others -- the constituent for physic according to claim 19 characterized by an excipient existing.

21. The constituent for physic according to claim 13 characterized by obtaining said galactomannan from "Cyamopsis tetragonolobus."

22. The constituent for physic according to claim 13 characterized by being in a tablet-like unit medication gestalt.

23. The constituent for physic according to claim 13 characterized by being in a capsule-like unit medication gestalt.

24. The constituent for physic according to claim 13 characterized by being in the unit medication gestalt which consists of powder combined loosely.

25. It is the Approach of Improving Degree of Hardness of Tablet for Physic Which Should Contain Guar RUGOMU. The process which mixes the constituent which mainly consists of hydrocolloid of the refined galactomannan base with the excipient permissible in physic to which it is added according to a suitable active substance and a suitable request, It has the process which forms the tablet for physic using a tablet press machine. The hydrocolloid of said refined galactomannan base About 50 about 90% of the weight of anhydrous mannose residue and about 10 thru/or about 50% of the weight of anhydrous galactose residue; Less than about 1.0% of the weight of protein;

Impurity of less than about 3.0% of the weight of other non-drainage systems;

The approach characterized by having about 5 thru/or about 15.0% of the weight of water.

26. The approach according to claim 25 characterized by for said protein being less than 0.5 % of the weight, and a nonaqueous nature impurity being less than 2.0 % of the weight.

27. The approach according to claim 25 characterized by the grain size of said hydrocolloid being the diameter of less than 150 microns.

28. The approach according to claim 27 characterized by said grain size being less than 125 microns.

29. The constituent according to claim 28 characterized by said grain size being less than 75 microns.

30. The constituent according to claim 29 characterized by obtaining said galactomannan hydrocolloid from "Cyamopsis tetragonolobus."

31. It is Tablet Which Can Approve for Internal Use in Physic, and Said Tablet Contains Drug of Amount with which Curative Effect is Acquired, Constituent of Galactomannan Base, and Other Excipients Permissible in Physic. Constituent of Said Galactomannan Base Galactomannan Which Has about 50 about 90% of the Weight of Anhydrous Mannose Residue and about 10 thru/or about 50% of the Weight of Anhydrous Galactose Residue;

Less than about 1.0% of the weight of protein;

Impurity of less than about 3.0% of the weight of other non-drainage systems;

The approach characterized by mainly consisting of about 5 thru/or about 15.0% of the weight of water.

32. After being Administered Orally, as Drug Which Has Effectiveness in Therapy is not Emitted to Most Amount within Up GI Tubing, it is Constituent for Physic for Carrying Suitably, and it is this Constituent. Effective for Therapy or Drug Which is Easy to be Absorbed from Join Intestinal Wall of about 0.5 % of the Weight thru/or about 10.0% of the Weight of Colonopathy;

About 80 % of the weight thru/or about 99% of the weight of refined galactomannan hydrocolloid;

The excipient of everything but about 20 or less % of the weight that is added according to a request permissible in physic is included. Said hydrocolloid Galactomannan which has about 50 about 90% of the weight of anhydrous mannose residue and about 10 thru/or about 50% of the weight of anhydrous galactose

residue;

Less than about 1.0% of the weight of protein;

Impurity of less than about 3.0% of the weight of other non-drainage systems;

The constituent for physic characterized by mainly consisting of about 5 thru/or about 15.0% of the weight of water.

33. The constituent according to claim 32 characterized by said drug being corticosteroid.

34. The constituent according to claim 33 with which said corticosteroid is characterized by being dexamethasone, budesonide, full CHIKAZON, prednisolone, prednisone, or hydrocortisone.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

Galactomannan technical field refined as an improved physic-excipient This invention relates to the use in the new galactomannan hydrocolloid (galactomannan hydrocolloids) refined by altitude and those physic constituents.

Background The hydrocolloid obtained from a higher plant (higher plants) is known over many years. There are for example, guar RUGOMU, algarroba rubber (or called carob rubber), kaday gum, TARAGA cant rubber, etc. in such hydrocolloid. Such hydrocolloid, especially guar RUGOMU It is used as a food additive as an extending agent, a binder, a stabilizer, a humidity hold-back agent, etc., or It is used as a food adjuvant for a constipation therapy, or The joint property of the preparation object of a certain kind of drug, It is used as an excipient (excipient) like physic for affecting a decomposition property or a concentration property, or Or in mining and the Yui digging industry, it is used as a flocculant, flotation material, a thickener (thickner), binding material, friction mitigation material, temporary plug material, etc.

Generally, such natural hydrocolloid is obtained in the purity of various level which changes with sources of supply. The main components of guar RUGOMU and algarroba rubber are polysaccharide of the galactomannan base where it consists of long-chain [of the beta-D-MANNOPIRA no sill (mannopyranosyl) residue linked (1->4)] which the alpha-D-GARAKUTOPIRA no sill (galactopyranosyl) radical combined by linkage as a side chain of a single unit (1->6). The rate to the MANNO pyranose residue (usually given as an anhydrous mannose) of galactopyranose residue (usually given as an anhydrous galactose) has dispersion by the source of supply of galactomannan in about 1:9 (about 10% of the weight of anhydrous galactose) thru/or about 1:1.0 (about 50% of the weight of anhydrous galactose). (Please refer to "Endosperm mucilagers of legumes:Occurance and Composition"Ind.Eng.Chm.(1949)41:2887-90 of Anderson and E.) When being used for being inconvenient in physic industry in relation to the polysaccharide of the galactomannan base, various impurities which can have a bad influence whose anticipation is impossible for a constituent exist.

For obtaining the galactomannan of the quality of a commercial supply (in order to obtain guar RUGOMU from the seed of GUARU), the husks (about 14 thru/or 17% of a seed) of a seed are dipped in water, and it is made soft, and removes with grinding and sieving equipment which consist of two or more stages. This equipment uses the difference in the hardness of the component of a seed. The germ which occupies about 43 of a seed thru/or 47% is removed with the differential crusher using a hammer or a roller mill special type. Finally, 35 of a seed thru/or 45% are occupied, the remaining endosperm containing the galactomannan matter is ground, and it is made a desired grain size, and takes out to a commercial scene as a food grade and guar RUGOMU for physic. Water (about 15 or less % of the weight), protein (about 10 or less % of the weight), the acid insoluble matter (about 7 or less % of the weight), and ash content (about 1.5 or less % of the weight) are contained in the impurity which remains. Therefore, the part which reaches 34% of the polysaccharide constituent of the galactomannan base which comes to hand commercially can serve as an impurity.

It turns out that guar RUGOMU which comes to hand commercially does not give sufficient hardness for a tablet the ** case generally used for high concentration, and the tablet constituent which can be easily equal to the rude handling in a tablet-ized process, storing, and shipment is not given. Therefore, in order to give a desired property, it is necessary to add other excipients. They are made hard for other excipients to make the magnitude of the increase of the bulk of a constituent, and a tablet increase, and to understand them.

It is known that guar RUGOMU which comes to hand commercially can be further refined by various approaches. By the approach of changing, rubber is slowly poured out into the water of about 60-degreeC with which 1 - 2 hours is agitated violently, a 2g [l.] solution is formed, it applies to centrifugal separation

with a batch type centrifugal separation vessel, and the insoluble matter is removed. Then, galactomannan is settled by applying the volume 2 of 95-degree ethanol to the volume 1 of a solution. The obtained precipitate is washed by ethanol, it dries, and after grinding and carrying out a vacuum drying, it grinds in the shape of powder (O. refer to "Carbohydrate Polymers, 12 (1990) 203-217" by Noble and others). The rheology-property of the gel which continued, and paid the obtained ingredients into water, then was obtained is investigated, and it investigates whether it has any semantics for the Yui exhumation industry. The option for refining GUARU is also indicated and a "jacalin-sepharose 4B" absorbent is used in an affinity chromatography technique by the approach (S. refer to "Glycoconjugate J.(1988)5:27-34" of Chowdhury). By this approach, although amount (4 thru/or 12mg) of polysaccharide is obtained, this has very high purity and much more chemical characterization does it. An application is not shown at all and a property is not inspected, either.

It turned out that the galactomannan (for example, guar RUGOMU) refined by altitude is used for it being surprised with a high level as an excipient for physic, and it can have a very high degree of hardness (hardness) by forming the tablet containing a drug compared with the tablet using usual guar RUGOMU which comes to hand commercially. Moreover, it turned out that such a tablet constituent shows coherent [very high] over a long period compared with the tablet constituent using standard guar RUGOMU which comes to hand commercially as well as a capsule constituent. Furthermore, the galactomannan refined by altitude shows a very quick hydration rate and high viscosity.

The purpose of invention The purpose of this invention is the refined stable anhydrous galactomannan constituent, and is offering the galactomannan constituent which has value especially in it being related with less than 1% of the weight of protein, and less than 3% of the weight of other impurities, and forming the constituent for physic.

Another purpose of this invention is offering a galactomannan constituent which has value in forming the constituent for physic, especially a tablet, by which hydration's was carried out and which it is [constituent] the refined galactomannan constituent and makes the hardness property of such a tablet improve.

Another purpose of this invention is offering the improved constituent for physic containing the galactomannan refined by altitude.

Another purpose of this invention is offering the process for offering the refined galactomannan which has value especially in forming the constituent for physic.

Another purpose of this invention is offering the galactomannan refined by altitude, especially the reliable approach for the large scale production of guar RUGOMU.

The further purpose of this invention is offering the unit medication gestalt of the shape of the tablet which can approve for internal use in physic, or a capsule which shows coherent [which improved compared with the product which comes to hand commercially / the hardness and coherent].

Another purpose of this invention is offering a constituent for physic with which the hardness of a tablet is improved compared with the galactomannan (for example, guar RUGOMU) which contains the refined galactomannan ingredient at a high rate, and contains the impurity which comes to hand commercially.

epitome of invention one side face of this invention -- about 50 % of the weight thru/or about 90% of the weight of anhydrous mannose residue, about 10 % of the weight, or about 50% of the weight of anhydrous galactose residue, and; -- less than about 1.0% of the weight of protein, and; -- it is the in general anhydrous powder-like galactomannan constituent which mainly consists of galactomannan hydrocolloid which has less than about 3.0% of the weight of other nonaqueous nature impurities.

another side face of this invention -- about 50 % of the weight thru/or about 90% of the weight of anhydrous mannose residue, about 10 % of the weight, or about 50% of the weight of anhydrous galactose residue, and; -- less than about 1.0% of the weight of protein, and; -- the impurity of less than about 3.0% of the weight of other non-drainage systems, and; -- it is the galactomannan constituent of the shape of powder by which hydration was carried out which mainly consists of galactomannan hydrocolloid which has about 5 % of the weight thru/or about 15.0% of the weight of water.

The drug of an amount with which other side faces of this invention have the (a) curative effect, (b) -- in general -- (i) -- about 50 -- or about 90% of the weight of anhydrous mannose residue, and about 10 -- or the galactomannan hydrocolloid which has about 50% of the weight of anhydrous galactose residue, and; (ii) -- less than about 1.0% of the weight of protein, and; (iii) -- the impurity of less than about 3.0% of the weight of other non-drainage systems, and; (iv) -- it consists of about 5.0 thru/or about 15.0% of the weight of water -- hydration was carried out -- It is a physic constituent containing a powder-like galactomannan constituent and the excipient of the others added according to the (c) request permissible in physic.

Still more nearly another side face of this invention is the approach of improving the hardness of the tablet

for physic which should contain guar RUGOMU. The process which mixes the constituent which mainly consists of hydrocolloid of the refined galactomannan base with the excipient permissible in physic to which it is added according to a suitable active substance and a suitable request, It has the process which forms the tablet for physic using a tablet press machine, and the hydrocolloid of said refined galactomannan base is about 50 about 90% of the weight of anhydrous mannose residue and about 10 thru/or about 50% of the weight of anhydrous galactose residue.;

Less than about 1.0% of the weight of protein, and the impurity of other non-drainage systems of less than 3.0 % of the weight of; abbreviation; it is the approach characterized by having about 5 thru/or about 15.0% of the weight of water.

Still more nearly another side face of this invention is a constituent for physic for carrying suitably, as the drug which has effectiveness in a therapy is not emitted to most amount within up GI tubing, after being administered orally, and this constituent is 0.5 % of the weight of (a) abbreviation, and effective for the therapy of about 10.0% of the weight of a colonopathy or the drug which is easy to be absorbed from a join intestinal wall.;

(b) About 80 % of the weight thru/or about 99% of the weight of refined galactomannan hydrocolloid;

(c) The excipient of everything but about 20 or less % of the weight permissible in physic is included.

Easy explanation of a drawing Fig. 1 shows the galactomannan standard curve which used a mannose and galactose sugar.

Explanation presentation of an example The galactomannan by which this invention was refined by altitude in part at least is based on discovery of having a property peculiar to the time of being used for the constituent for physic. When the refined galactomannan was commercially used at a high rate into a constituent by using the galactomannan refined by altitude as support of a drug compared with galactomannan like available guar RUGOMU, it turned out that the tablet with which the degree of hardness has been improved sharply is obtained. Furthermore, the constituent for physic which has as the base galactomannan refined highly shows coherent [of high level] over a long period of time. This is considered to be based on improvement in the viscosity which increased sharply, and a hydration rate. Moreover, although emission of the drug from a constituent becomes slow by this, this is because gel is formed on the surface of a constituent, when hydration became quicker. It is tended promptly to hydrate the constituent which used the galactomannan refined by altitude on the other hand and which was combined loosely, and it is disassembled more quickly. For example, although refining guar RUGOMU is known (refer to "Noble, ibid"), to remove almost all water and to form a stable anhydrous constituent and to use the ingredient for a medicinal application are not tried. Similarly, the bibliography (ibid) of "Chowdhury" is not suggested about use of the refined ingredient, although the means for obtaining the ingredient of the amount of a milligram has given the chromatography column.

One side face of this invention is a in general anhydrous powder-like galactomannan constituent which mainly consists of galactomannan hydrocolloid which has about 50 % of the weight thru/or about 90% of the weight of anhydrous mannose residue, about 10 % of the weight, or about 50% of the weight of anhydrous galactose residue. As another expression, this can also be expressed with this galactomannan that the weight ratios of a mannose to a galactose are about 1:9 thru/or about 1:1. The ingredient refined by this altitude is combined with the impurity of less than about 1.0% of the weight of protein, and less than about 3.0% of the weight of other non-drainage systems. Anhydrous means in general that water is less than about 1.0 % of the weight on these specifications.

The important component of this invention is the hydrocolloid of the polysaccharide chemically specified as galactomannan. Galactomannan is polysaccharide which the side chain of a single unit which consists of an alpha-D-GARAKUTOPIRA no sill (galactopyranosyl) becomes from long-chain [of the - (1->4) beta-D-MANNOPIRA no sill (mannopyranosyl) unit combined by linkage (1->6)]. Although galactomannan is seen in various vegetation, the number of molecule size and D-galactosyl side chains differs variously.

Useful galactomannan is widely looked at by the endosperm of Leguminosae by this invention. The example of the associate of Leguminosae is shown in Table 1. The endosperm in the seed of a bean is shown for the associate of these Leguminosae in the table 1 both [comparatively].

表 1

マメ科の種子に含まれる内乳の推定量

Family	Endo- sperm %	Family	Endo- sperm %
Acacia	1-15	Glottidium	2
Astragalos	2-3	Glymnocladus	15
Baryxylum	30	Indigofera	20
Caesalpinia	8-40	Lespedeza	1-4
Cassia	10-60	Leucaena	15
Cercidium	20	Lotus	2-4
Ceratonia (carob)	50	Lysiloma	4
Chamaecrista	8-15	Melilotus	8-12
Colvillea	30	Mimosa	3-30
Crotalaria	8-25	Ononis	25
Cyamopsis (guar)	50	Parkinsonia	25
Cytisus	15	Parryella	20
Dalea	20	Prosopis	15
Daubentonia	10-15	Schrankia	12
Delonix	25	Sesbania	20
Desmanthus	15	Sophora	20-25
Desmodium	2	Trifolium	3-10
Gleditsia	30	Virgilia	20

Table 2 indicates the percentage of anhydrous mannose residue to be the rough presentation of some galactomannan obtained from the seed of a bean as contrasted with anhydrous galactose residue. The rate of an anhydrous galactose serves as dispersion in about 10% (for example, 14%) - about 50% of range to the percentage of an anhydrous mannose varying in about 50% - about 90% (for example, 86%) of range of the constituent of galactomannan as shown in Table 2.

表 2

マメ科の種子から得られるガラクトマンナンの概略的な組成

Name of Seed	Anhydro-mannose %	Anhydro-galactose %
<i>Caesalpinia spinosa</i> (tara)	71	26
<i>Caesalpinia cacalaco</i> (huizache)	69	28
<i>Ceratonia siliqua</i> (carob, locust bean)	80-86	20-14
<i>Cercidium torreyanum</i> (palo verde)	73	22
<i>Delonix regia</i> (flame tree)	79	19
<i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (guar)	64	36
<i>Gleditsia triacanthos</i> (honey locust)	71	26
<i>Gymnocladus dioica</i> (Kentucky coffee)	71	26
<i>Sophora japonica</i>	81	16
<i>Desmanthus illinoensis</i> (prairie-mimosa)	70	26
<i>Indigofera hirsuta</i> (indigo)	72	23
<i>Cassia leptocarpa</i> (sonna)	65	21
<i>Crotalaria intermedia</i> (rattlebox)	64	28
<i>Crotalaria juncea</i> (rattlebox)	60	-
<i>Crotalia striata</i> (rattlebox)	60	-
<i>Trigonella foenum graecum</i> (fenugreek)	52	48
<i>Medicago sativa</i> (alfalfa)	66	33

suitable -- this invention -- setting -- most -- an owner -- business is obtained for galactomannan from the vegetation "*cyamopsis tetragonolobus*" currently widely called GUARU. This shows about 36% of galactose residue percentage while showing the percentage of about 64% of mannose residue. I hear that the constituent of the galactomannan base is refined by altitude and the important point of the constituent of this invention is combined with the impurity of less than about 1% of the weight of protein, and less than about 3% of the weight of other non-drainage systems, and there is. Suitably, this protein is less than 0.3 % of the weight more suitably less than 0.5% of the weight, and other nonaqueous impurities are less than 1 % of the weight less than 2% of the weight. As for available guar RUGOMU, protein, a fat extract, ash content, hygroscopic moisture, and other impurities form the remainder of a constituent further including about 70 - 82% of galactomannan polysaccharide commercially. It is Delaware and Wilmington (Wilmington) to sell available guar RUGOMU commercially.

It is "TIC Gums, Inc." of "Meer Corporation" of ** "Aqualon Company", Ohio, and Cincinnati (Cincinnati), "Stein Hall & Company" and Maryland, and a bell camp (Belcamp). although the galactomannan refined by anhydrous altitude is stable and it can be directly used for preparation of the constituent for physic, it can also hydrate so that this detail in the letter may describe.

By using the galactomannan refined by the altitude of the shape of powder by which hydration was carried out as a component of the tablet containing a drug, or a capsule, since a required degree-of-hardness property is given, other excipients needed in large quantities can be minimum-ized, and a tablet can be made small more. therefore, galactomannan hydrocolloid about 85% thru/or, about 95%, and; in which another side face of this invention has about 50 about 90% of the weight of anhydrous mannose residue and about 10 thru/or about 50% of the weight of anhydrous galactose residue -- less than about 1.0% of the weight of protein, and; -- the impurity of less than about 3.0% of the weight of other non-drainage systems, and; -- it is

the galactomannan constituent of the shape of powder by which hydration was carried out which mainly consists of about 5 thru/or about 15.0% of the weight of water. This constituent by which disintegration was carried out has further much more suitably less than 125 microns of grain size of less than 75 microns more suitably the diameter of less than 150 microns.

This is well-informed about still more nearly another side face of this invention. that is, it is a physic constituent containing the galactomannan hydrocolloid of the shape of powder refined by altitude which is described as the drug of an amount with the (a) curative effect by (b) book detail letter, and the excipient of the others added according to; (c) request permissible in physic. Suitably, hydration of the galactomannan refined by altitude is carried out. In the constituent used as especially a tablet, it turned out that the grain size of powdered galactomannan is good in less than 125 microns being less than 75 microns further much more suitably more suitably the diameter of less than 150 microns. Other suitable conditions over the galactomannan refined by altitude are applied to the constituent for physic.

a drug with which activity exists about 60 % of the weight or more than it low more from a drug with high activity with which the constituent of this invention is contained in a constituent only about 1% or less (for example, 0.1 or less % of the weight) -- it is applicable to the drug (suitably about 5 - 50 % of the weight) of the large range. The galactomannan refined by altitude is good to exist in about 40 thru/or about 99% of the weight (50 thru/or 90 % of the weight burned suitably) of an amount. Although the need for other excipients is sharply reduced by using the galactomannan refined by altitude Contribute to a tablet-ized process (for example, magnesium stearate as lubricant). Adjust the catabolic rate which maintains a drug to stability (for example, anti-oxidant) (for example, glucose). According to a request, such an excipient may be added in the amount which is extent which carries out the mask of the taste (seasoning agent), and which commits a degree of hardness as a binder improving (HPMC) (carbomer), or effectiveness as coating, such as working, goes up. Generally the excipient exceeding about 20 % of the weight is not needed, and it is less than 5% more suitably less than about 10%.

The size of the unit medication tablet of the constituent of this invention or a capsule is lighter than about 1g, and is less than 500mg suitably light still more suitably than 750mg. However, although the amount which amounts to 5g is used and it gets when to mix a powder-like ingredient with water or juice, and to form suspension is desired, about 2.5g is not usually exceeded.

Although various drugs are used and being got, this constituent has a physiological advantage especially to the drug of a specific type. the drug of the type of arbitration is sufficient as an active ingredient, a drug, or a remedy, and it acts systemic, and it is discharged, without [certain] being absorbed, without it being able to be, being able to administer orally, it being carried into a gastrointestinal tract, a curative effect entering to some extent into a blood flow, and too much early concentration peak not being found, either, and being deactivated with physiology liquid -- having -- only passing through the inside of the body of a patient or a test subject -- ***** . Therefore, since a peptide drug is generally emitted all over the upper part GI, it is seldom suitable for using it into the constituent of this invention. The non-peptide system drug to which an up gastrointestinal tract shows a suitable absorption aperture and which tends to be influenced by/or self-sustaining emission is contained in the type of the drug which is used in the constituent of this invention and has an advantage. Each drug suitable for using it with the constituent of this invention is indicated by reference, such as "Medical Chemistry" etc. of "Pharmaceutical Basis for Therapeutics" (Goodman and Gilman) 8th edition (1990); "The Physician's Desk Reference" (1994-PDR);, and "Berger". [of "Goodman & Gilman"] These reference is added to this application as ****. These drugs in which the suitable aperture of absorption is shown are the up stomach and intestines (GI).

tubing (namely, the part preceded with a cecum and a large intestine, i.e., the stomach, the duodenum, and jejunum) -- setting -- " -- passive -- " -- or it may be absorbed "actively." As an example of the drug of a passive absorption mold, an available histamine H2 acceptor cutoff agent is contained in commercial targets, such as launch gin (rantidine), cimetidine (cimetidine), famotidine (famotidine), nizatidine (nizatidine), and oxy-MECHIJIN (oxmetidine). The drug which presents the suitable aperture of the absorption conveyed actively (generally called carrier medium membrane transport (carrier-mediated membrane transport)) is characterized by the motion which resists selectivity, competitive inhibition, a homolog, the need for energy, saturability, and an electrochemical gradient. An angiotensin converting enzyme (ACE) retardant, a beta-lactam antibiotic, and gamma-amino butyl acid (gamma-aminobutyric acid) analogue are contained in these. a typical ACE retardant -- "Goodman and Gilman" -- the 8th -- it is stated to edition pp.757-762. This is added to this application as ****. Those salts permissible in physic, such as water rail prill (quinapril), ramipril (ramipril), captopril (captopril), BENZE prill (benzepril), fosinopril (fosinopril), lisinopril (lisinopril), and enalapril (enalapril), are contained in these. what a beta-lactam antibiotic is generally

characterized when a beta lactam ring exists in the structure of an antibiotic -- it is -- "Goodman and Gilman" -- the 8th -- it is shown in edition pp.1065-1097. This is also added to this application as ****. Penicillin and its derivative, for example, the amoxicillin, and cephalosporin are contained in these. The gamma-aminobutyric acid analogue (gamma-aminobutyric acid-like compounds) is also shown in "Goodman and Gilman." the compound suitable for self-sustaining emission -- a calcium channel cutoff agent (nifedipine (nifedipine) --) ; anorexigenic agent (phenylpropanolamine hydrochloric acid etc.); stimulants, such as nicardipine (nicardipine) and JIRUCHIAZEN (diltiazem) (caffeine etc.); water solubility and fat soluble vitamin, or a precursor (vitamin C etc.) ; anti-hypercholesterolemia agents ("Gemfibrozil", "lovastatin", etc.), such as vitamin B12, a tocopherol, vitamin D, vitamin A, and beta carotene, --; cough medicine (dextromethorphan and its hydrobromate, and noscapine --) ; antihistamines (chlorpheniramine maleate --), such as carbapentane citrate and chlorpheniramine hydrochloride A FENIDO amine tart rate (phenidamine tartrate), The timolol maleate, doxylamine succinate (doxylamine succinate), and citric-acid phenyltoloxamine; -- the decongestant (phenylephrine hydrochloride --) ;beta-adrenaline receptor antagonists (propranolol --), such as phenylpropanolamine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride, and ephedrine There are "nadalol", timolol, "pindolol", "labetalol", "metoprolol", "atenolol", "esniolol", acebutolol, etc. Using such a compound, the constituent of this invention is adjusted so that the longer residence time within intestines, the longer mean flow-time within up GI tubing, and self-sustaining emission may be attained.

The galactomannan refined by the altitude of this invention shows the property improved to a galactomannan constituent like for example, guar RUGOMU which comes to hand commercially. That is, it is improved in a point about which it argues in site protection (cytoprotection), membrane protection or the United States patent application 08th / No. 347,601. Therefore, the constituent for physic of this invention may contain NSAID as a useful drug in this invention. Although NSAID of the large range can be used, a physiological advantage is found [as opposed to / especially / aspirin] out in this combination. Each NSAID suitable for using it in a constituent is stated to reference, such as "Medical Chemistry" etc. of "Pharmaceutical Basis for Therapeutics" (Goodman and Gilman);[Chapter / of the 8th edition (1990) / 26] "The Physician's Desk Reference" (1994-PDR);, and "Berger". [of "Goodman & Gilman"] These reference is added to this application as ****. Salicylate, a pyrazolone, indomethacin, sulindac (sulindac), a FENAMATE (fenamates), the tolmetin, a propionic-acid derivative, etc. are contained in the useful typical family of NSAID and NSAID in the constituent of this invention. To a specific compound, a salicylic acid, aspirin, a MECHISARICHI rate (methysalicylate), JIFURUNISARU (diflunisal), salsalate (salsalate), Phenylbutazon, oxyphenbutazone (oxyphenbutazone), Apazone, a MEFENAMIKKU acid (mefenamic acid), meclofenamate sodium (meclofenamate sodium), Ibuprofen, naproxen (naproxen), naproxen sodium (naproxen sodium), Fenoprofen, ketoprofen (ketoprofen), flurbiprofen (flurbiprofen), There are PIROKISHIKAN (piroxicam), dichlofenac (diclofenac), an ETODO rack (etodolac), nabumetone (nabumetone), etc. Aspirin is suitable.

As another side face, with up GI tubing, the constituent of this invention can hardly emit a drug, but it can also deform so that a drug may be suitably sent to a large intestine. That is, this invention makes a drug send suitably a large intestine, and offers a means by which 50% or more of drug is made to be emitted by the large intestine. The drug for the therapy of the chronic disease of a large intestine including an inflammatory disease is in a drug with this useful. In these drugs, they are glucocorticoid, stimulative laxatives, a peptide, an antibody, and an anticholinergic agent (anticholinergics).

And other drugs, for example, JIFENOKISHIRATO, a ROPERU amide, codeine, MEROTONIDAZORU, 5-aminosalicylic acid (5-ASA), sulfasalazine, etc. are contained. In these compounds, especially a useful therefore suitable thing is glucocorticoid (known also as corticosteroid), and is effective in the therapy of IBD. In these, it is hydrocortisone (and). [a salt permissible in physic, or] [ester] for example, acetate, SHIPIONETO (cypionate), and sodium phosphate -- Beclomethasone, such as sodium succinate, butyrate, and valerate, Beclomethasone dipropionate, beta METAZON (and) [the salt permissible in physic, or] [ester] for example, benzoate, dipropionate, sodium phosphate, and acetate -- Cortisone, such as valerate, cortisone acetate, dexamethasone, Dexamethasone acetate, dexamethasone sodium phosphate, full NISORAIDO (flunisolide), Methyl prednisone, methyl prednisone acetate, methyl prednisone sodium succinate, Paramethasone acetate, prednisolone, prednisolone acetate, Prednisolone sodium phosphate, the prednisolone tebutate, prednisone, Triamcinolone, triamcinolone acetonide (triamcinolone acetonide), The triamcinolone diacetate, thoria KUSHINIRONHEKISASETONIDO (triacsinilone hexacetonide), ARUKUROMETAZONJI propionate (alclometasone dipropionate), Amcinonide (amcinonide), clobetasol propionate (clobetasol propionate), The clo COL tiron pivalate (clocortilone pivalate), Desonide (desonide),

DESOKISHIMETAZON (desoximetasone), Diflorasone diacetate (diflorasone diacetate), Fluocinolone acetonide, fluocinonide (fluocinonide), fluorometholone (fluorometholone), flurandrenolide (flurandrenolide), halcinonide (halcinonide)

The medrysone (medrysone), MOMETAZONFUROETO (mometasone furoate), budesonide (budesonide), full CHIKAZON (fluticasone), etc. are contained. Probably, other steroids will be clear to this contractor. these chemical identifiers -- "The Pharmacological Basis of Therapeutics" of "Goodman and Gillman" -- it can see to the 11th edition of the 1451st page or "Merck Index" of the 8th edition. ** et al. -- ** -- dexamethasone, budesonide, and full CHIKAZON are suitable especially. An ACE inhibitor like [other drugs useful although used by this invention] captopril (captopril), stimulative laxatives (for example, docusate sodium (docusate sodium))

LHRH and peptides like the derivative (for example, REURUPURORA id acetate (leuprolide acetate), Nafarelin (nafarelin), Goserelin (goserelin)), such as a senna leaf concentration object (SENOSAIDO (sennosides)), bisacodyl, and potassium bitartrate, are contained. The amount of the activity drug contained in a constituent changes according to the activity of the drug to the condition of being treated. Generally, there are not more activity compounds contained in a constituent than 20 % of the weight, and a critical mass is about 0.1 % of the weight. Suitably, this amount exists between about 1% and about 4% by weight %.

Manufacture process Although the galactomannan which generally comes to hand commercially contains only about 66% of the weight of pure galactomannan, in this field, it is possible to refine by using a well-known means. for example, Noble shown in the text to the batch type centrifugal separation process ** -- Chowdhury which showed reference in the text to the affinity chromatography technique Please refer to reference. It was not shown at all that only the ingredient of the amount restricted very much is refined by these approaches by that it is inconvenient, and the ingredient can use it for it at the medicinal purpose. The approach of forming the galactomannan refined by altitude from the ingredient which comes to hand commercially in large quantities was found out. By lecturing on a certain precaution, an aquosity galactomannan solution can be separated for the refined ingredient from the insoluble matter, and it can manufacture on large-scale comparatively by settling solid galactomannan and collecting.

In one of the approaches which manufactures the refined galactomannan ingredient on a large scale, in order to acquire the centrifugal force G of about 8500 Gs(es) (cm/second²), the continuous centrifugal separator which can rotate by about 20000 rpm suitably is used about 12000 rpm (rotational frequency for 1 minute) at least. In case a continuous centrifugal separator is used, by letting the solution of guar RUGOMU which comes to hand commercially pass in a centrifugal separation vessel, it is transparent and the supernatant from which protein was removed sharply is formed. Galactomannan mixes with a supernatant the insoluble solvent permissible in physic which has a water miscibility, settles galactomannan, collects them, and dries, and the galactomannan refined by grinding further is formed. The predetermined parameter of this process is important in order to obtain the high galactomannan of a quality. At the first step which obtains a suitable solution, in a centrifugal separation machine, good solid-state separation must be produced from the protein which accompanies the ingredient which came to hand commercially, or other insoluble ingredients in order to separate the galactomannan dissolved. Generally, although the concentration of aquosity mixture is under about 1% mass / volume of galactomannan (w/v), it is desirable not to exceed w/v 0.5%. Although this concentration has dispersion according to the source of supply of the galactomannan of a raw material, generally under 0.5%w/v is used. When lower concentration is used, the big volume is needed obtaining the galactomannan by which the comparable amount was refined. In case a solution is formed, guar RUGOMU which came to hand commercially is added little by little very slowly into the water of the temperature of about 0 agitated violently thru/or 60-degreeC, and is dissolved. Suitably, the dissolution process to this water avoids condensation of an ingredient, it takes long time amount so that an ingredient may dissolve, and it is simply performed at a room temperature. Even if it finishes adding an ingredient to water, although churning is continued for about 10 hours, time amount required for making it dissolve completely so that water-soluble, usually transparent mixture may be obtained does not take about 3 hours or more (less than 2 hours).

Separation of a galactomannan solution is the suitable centrifugal separation machine of the arbitration which gives suitable G, or can be performed using a high-pressure philharmonic tray SHON system. Generally, although this separation is performed at the temperature of 0 thru/or 60-degreeC, it is preferably carried out at a room temperature. A suitable continuation ejector-half centrifugal separation machine is a "Sharples modelTIP" continuation ejector-half centrifugal separation machine. This model can be operated by 50000 rotations in 1 minute. Rotational speed is 12000 rotations in at least 1 minute, and is 20000

rotations in 1 minute more suitably. Although the working speed which turned out to function the optimal generally was 50000rpm, this rate can be adjusted so that the flow rate of the solution which passes a centrifugal separation machine may be suited. Although the flow rate and the amount of liters per hour to the centrifugal separation machine of 50000rpm are generally less than about 5l. per hour, it is shown that the protein which the effluent of a centrifugal separation machine was transparent and was very good when it was an amount smaller than it, and had been suspended was removed with the centrifugal separation vessel. therefore, a flow rate -- about 1l./hour -- or 5l. /is [hour] less than about 4.2l./hour preferably. the effluent obtained, making a throughput into max so that clearly [this contractor] -- transparent -- making -- to a sake, while making concentration of a sample as high as possible, it is necessary to maintain transparence with a good supernatant layer, making [many / as possible] a flow rate and maintaining good separation of the solid which has not melted Generally, when the rotational speed expressed with rpm is 50000, a good product is obtained 0.4% by the flow rate which is the sample concentration of w/v, and 4.2l./hour. As for the transparency of the effluent obtained, and the refined appearance of GUARU which is finally acquired, a bad influence will be received if there is an impurity for the amount of the air used for driving a centrifugal separation machine. It is a part of this invention that the air defecated although a centrifugal separation machine is driven must be used. Such defecation is easily realizable by using about 0.01-micron filter so that neither an impurity nor a particle may enter into the air used for a centrifugal separation machine.

As an option, a large-sized batch type centrifugal separation machine can also be used. The water solution of the ingredient which came to hand commercially also in this case can apply a pressure, and is filtered. the suitable plate frame filter press (plate and frame filter press) -- "Pharmaceutical Sciences" of Remington -- it is shown in pp.1465-66 which are the 18th edition. In actuation of such a high-pressure filter, the ingredient which should be filtered can apply a pressure from a pipe at the bottom, enters in equipment, and is sent compulsorily in two or more chambers to one. The cloth for filters is arranged at the both sides of each chamber. When an ingredient passes the cloth for these filters, a solid remains in a chamber and is outputted through opening which the transparent filtering result passed and was prepared in the top face of equipment. At the next step of a process, precipitate of the refined galactomannan is produced by mixing slowly a solvent which causes the precipitate which can permit the water miscibility of the amount suitable from the obtained centrifugal separation machine for effluent in physic. Such a solvent can be used as the suitable solvent which does not dissolve galactomannan. To every process, low-grade alkyl alcohol or ketones permissible in physic is suitable, and ethanol, isopropyl alcohol, an acetone, etc. are contained in them. Ethanol is suitable. Although the volume ratio to the effluent from the centrifugal separation machine of a water miscibility solvent may vary in about 1 to 5 thru/or 5 to 1, it is desirable for abbreviation etc. to be by carrying out, to use the ingredient of the volume, to lessen the amount of the solvent of a water miscibility as much as possible, and to lessen the amount of recovery which must be performed in a precipitate process as much as possible. In order to minimum-ize the amount of the solvent used, before adding a solvent, it is good by evaporating water to decrease the volume of water-soluble effluent. Generally, precipitate may be produced at every temperature between 0 thru/or 60-degreeC. Suitably, precipitate is performed at a room temperature. If precipitate arises, the obtained mixture will be agitated continuously and the obtained solid will be separated from a liquid by the means of centrifugal separation or well-known arbitration like filtering. a stainless steel wire-mesh screen is passed -- making -- an excessive fluid -- compressing -- pressing out -- ** -- it turned out that it is good to make it like. This screen mesh size should just be the size suitable for holding an ingredient.

It is made to dry, after separating the precipitating ingredient from a liquid until moisture becomes about 1% or less. The obtained ingredient is a solid-state and the color may change it according to the color of the radical of the galactomannan currently sold from white to very thin yellow or the yellowish green, and its purity. Suitably, less than 100 degrees C of obtained galactomannan which was refined are dried over sufficient time amount in the temperature of 70 degrees C or less by the vacua. Generally, this is less than 10 hours and is enough in 7 hours.

In this field, the obtained dry ingredient is crushed using the means of well-known arbitration, and let it be a suitable grain size. A suitable grain size is obtained by performing making a big lump small by hand using a hammer simply, grinding through a mill suitable after that or a grinder suitable after that, and cutting to a still more suitable screen. Generally, milling (milling) of this ingredient can be carried out using a powder generation means. Therefore, the middle and detailed grinding mill which function through ATORISHON (attrition), rolling, or an impact can be used, and grain size can be made small. Therefore, grain size can be made small using a roller mill, a hammer mill, a centrifugal impact mill, a cutter mill, an attrition mill, and

the equipment of other types. Detailed explanation is indicated [rather than] by pp.1615-1632 of ""Pharmaceutical Sciences", the 18th edition, and Mac Publishing Company" of Remington, and Chapter 88 about milling.

It turned out that the hardness with which the size of a particle is obtained from the ingredient manufactured according to this invention is influenced. In order to improve the hardness of the tablet of this invention sharply, it is suitable to manufacture a particle with a grain size of about 150micro or less. Grain size is less than 150micro thru/or 125micro, and is less than 75micro more preferably. Therefore, a number If the screen of 100 is used, the micron size of about 150 will be obtained, if the thing of a number 120 is used, size with a number of 125 microns will be obtained, and if the screen of a number 200 is used, 75 or the micron size below it will be obtained.

Preferably, it pays and rehydrates an ingredient in relative humidity 50 [about] thru/or the humidity chamber of 90 after that, and although it is lower than about 15 % of the weight, generally hydration is carried out to level higher than about 5 % of the weight.

In case the constituent for physic of this invention is formed, a drug particle is combined with the galactomannan and other excipients which were refined by powder-like altitude using standard powder mixing and a mixing technique. Such a technique is introduced to Chapter 89 [88 to] of ""Pharmaceutical Sciences", the 18th edition, and Mac Publishing Company" of Remington. This is added to this application as ****. There are a rotation shell mixer (for example, cross-flow blender), a fixed shell mixer, the Muller mixer, a perpendicular impeller mixer, a quiescence mold mixer, etc. in typical equipment. the mixture obtained -- an after that and unit medication gestalt, for example, a tablet, -- or according to a well-known technique (for example, shown in Chapter 89 of "Remington (the 18th edition)"), it is suitably fabricated by the gestalt of a capsule.

Then, other excipients are mixed with galactomannan and drugs. These excipients belong to the category known as a binder and a bulking agent in the physic industry. Since it is easy to become floc, friability is reduced and hardness is increased, these are ***** in tablet shaping for a while. Generally only small quantity is used and a strong binder is usually less than 5%, and even when used, it is often less than 0.5% of the weight of a medication gestalt. The typical group of a strong binder has the carboxy polymethylene specified as CARBOPOL and CARBOMER, or the crosslinked polymer of an acrylic acid. If it is used in large quantities, since they bar decomposition of a medication gestalt, when using only small quantity or using a constituent to the upper part GI, they should completely be omitted. More amounts are used for the conveyance to the rectum.

The bulking agent which does not generate gas can also be used. These are conductivity so that they may usually loosen a hydration rate while moving through a gastrointestinal tract, and they are inactive matter which works so that the particle mass inside of the body may be made to distribute a drug. Suitably, a bulking agent is the sol formation polymer of a hydrophilic property, and has the function to change the hydration property of a particle mass. The polyacrylic acid (polycarbophil) of the structure of cross linkage containing a polyvinyl pyrrolidone (PVP) and a divinyl glycol etc. is contained in a typical sol formation polymer.

Other excipients are mineral salts. It dissolves in stomach juice and a suitable mineral salt promotes decomposition of the medication gestalt within up GI tubing, and the hydration of hydrocolloid by it. The phosphate of alkaline earth metal (for example, calcium+2, Mg+2) and a mineral salt like a sulfate are contained in these.

As another excipient, a fatty acid, phospholipid, a fatty-acid salt (for example, magnesium stearate), and a wax (waxes) are contained. These components can affect the lubricating properties of a constituent.

"MYVATEX (trademark)" and "SYLOID (trademark)" are contained in other lubricant. Furthermore, a synthetic emulsifier (for example, Laurel sodium sulfate), surface active agents ("polyakylene glycols" (for example, polyethylene glycol - PEG) etc.), and "Eudraght" are contained in other excipients.

One example is included in a capsule [like a gelatine capsule] whose constituent is. Such gelatin can come to hand from "Elanco Qualicaps" and "Casugel." There is a capsule which has soft elasticity among the another suitable capsules.

As an option, a particle mass can be covered with coating like a lactose, or can also be coated with polymer coating like "Eudragits", and various cellulosics.

In this field, a tablet can be formed based on a well-known approach (for example, shown in Chapter 89 of "Remington").

It considers using the galactomannan of this invention instead of other constituents for physic as shown in United States patent 5,096,714th, No. 5,118,510, and No. 5,292,518.

Example [] 1 this example shows the difference in the property of the constituent of this invention to the constituent using the galactomannan obtained commercially while putting up the approach for manufacturing the pure galactomannan used with the constituent of this invention. Guar RUGOMU obtained commercially was purchased as "G3-NF, Lot No.A3335D" from "Aqualon, Inc." By agitating at a room temperature, covering [of guar RUGOMU] it overnight, guar RUGOMU was melted in water and 0.2% of solution was formed. The obtained solution was continuously covered over centrifugal separation by 3000rpm during 10 minutes, the insoluble matter was removed, the supernatant of the transparency which remained was settled using 95% ethanol of the equal volume, and fibrous white gel precipitate was made to form. The solution of thin yellow remained. The white solid-state was dried, it ground in abbreviation grain size of 200micro using the "Krupps" coffee mill, and the powder of fine white was formed. The yield of the generated galactomannan was 70%. Viscosity and a hydration rate were measured [1%] using spindle No.3 by "Brookfield Viscometer" in the solution concentration and 20rpm of w/v. In 1 minute, "Dupont 2100 DSC" was used with the heating rate of 10 degrees, and the differential scanning calorimetry (DSC) was performed. The following tables summarize the physical/chemical difference between guar RUGOMU which comes to hand commercially, and the refined ingredient. Please observe the big difference especially in hardness.

Observable	Unpurified	Purified
Color	Pale Yellow	White
Particle Size (μ)	Small ~ 100	Large ~ 200+
Protein (%)	4.00	0.94
Tablet Hardness (Kp)	0.00	3.60
Hydration Rate (cp/log hrs)	2,078	5,233
Maximum Viscosity (cp)	3,500	5,000
Moisture Sorption at 95% RH (%)	42.70	55.20

Example [] 2 it collected into the above-mentioned detail -- a physical and chemical inspection -- in addition, the capsule of GUARU refined using RANIJICHIN HCl (the rate of guar RUGOMU to RANIJICHIN is 2 to 1) and GUARU which is not generated was prepared, and two dissolution experiments were conducted. It compared with the capsule containing the constituent using guar RUGOMU which prepared the capsule containing the constituent of this invention and was prepared similarly and which came to hand commercially. It was made to dissolve in the condition of having agitated by 20rpm in distilled water, in the first experiment. The refined guar RUGOMU capsule was hydrated more quickly and stopped as a gelatinous lump. The direction which did not refine on the other hand began decomposition promptly, and formed the solution confused a little. 18 hours after, when the non-refined capsule was picked out from the solution, before filling in 2 minutes, it collapsed. Although the capsule refined on the other hand was picked out from the solution, it did not collapse within 2 minutes. After taking out the capsule containing the refined ingredient, it did not collapse after 20 minutes. When the refined capsule was not after agitating it mechanically violently, it formed the firm ingredient which does not become scattering.

The structural strength of the gel of the capsule containing the constituent of this invention was further shown by by conducting the same dissolution experiment in 200rpm. Although the constituent which is not refined [which was encapsulated] was disassembled within several minutes in this experiment, the capsule refined on the other hand became a gel firm lump promptly, and after agitating for about 2 hours, it did not dissolve easily. When refined GUARU was used by these experiments, compared with the ingredient which was not refined, it was shown in the constituent for physic that an extensive improvement is obtained.

Example [] 3 this example shows commercially the approach of this invention for generating the galactomannan which can come to hand from the manufacturer who shows below and which was refined by altitude in large quantities from various sources of supply of available guar RUGOMU. Using the process of this invention, i.e., by using a continuous system centrifugal separation machine, it is possible to obtain guar RUGOMU by which many were refined more compared with the ability to have obtained conventionally. The sample of guar RUGOMU which can be obtained commercially is as follows.

1. **Aqualon Corporation G3-NF Lot No. A1342 FR.**
2. **Meer Corporation MMM1/2 Lot. No. 02-0142.**
3. **TIC Gum Corp. TIC8/22A Lot No. S21602.**
4. **TIC Gum Corp. SCM Lot No. B21452.**
5. **Aqualon Corporation G3-NF Lot No. A3335D.**

The actuation parameter for generation of an available ingredient is as follows commercially.

- a. Dissolution By shaking powder into the eddy which agitates the beaker containing distilled water at high speed, and can do it at a room temperature, guar RUGOMU is dissolved very slowly. This powder is slowly added carefully so that guar RUGOMU may not condense. If condensation takes place, the dissolution of an ingredient and advance of hydration will become slower. It is made for the concentration in the inside of the water of guar RUGOMU to become 0.4 % of the weight finally by adding sufficient guar RUGOMU. After an injection into the solution of guar RUGOMU is completed, as for this solution, about 3 hours is agitated.
- b. Centrifugal separation The "Sharples model TIP" continuous system centrifugal separation machine was operated by 50,000 rotations in 1 minute, and centrifugal separation was performed at the room temperature. The flow rate of 0.4% GUARU solution which passes along a centrifugal separation machine was 4l. per hour. By letting about 0.01-micron filter pass, the air used for driving a centrifugal separation machine removed and purified an oil, water, and dust. This is important in order to make it air not contain a particle which gives an impurity to an ingredient.
- c. Precipitate After the solution of GUARU refined from the centrifugal separation process is obtained, this solution is slowly poured out into 95% ethanol of this volume agitated at high speed. the lump of a white galactomannan polymer is formed immediately, this precipitate has the wire-mesh screen of stainless steel let it pass, can apply a pressure among a flat pancake, and excessive ethanol and water press it out -- having -- making -- the water of thin yellow -- it dissociates from a mixture.
- d. Desiccation 8 hours dried under the vacuum in 70 degrees C until it dried obtained guar RUGOMU which precipitated. The obtained solid can serve as green appropriate for very light yellow or yellow from perfect white.
- e. Milling The sample was crushed to the fragment with a diameter of about 1 inch by hand using the first small hammer. A coffee mill grinds these fragments over 30 seconds, and it lets them pass to a 215-micron screen a fine comb and after that more. A sample is put into an open container so that it may be in the humidity of the room, and equilibrium. The sample of the ingredient obtained commercially and the generated sample of an ingredient characterized as a chemical composition object about protein, galactomannan, acidity, solubility, etc. Protein concentration measured the nitrogen concentration of a sample by elemental analysis, and asked according to the "USP IINF XVII Method 1" guideline about nitrogen measurement, having applied 6.25. The acid fusibility matter melted the sample to the sulfuric acid, and measured it by weighing weight in accordance with the criteria of USP concerning guar RUGOMU in the remaining solvent. The concentration of galactomannan was measured by analysis based on the reference "Colometric Method for Determination of Sugars and Related Substances." Since the galactomannan component of GUARU consisted of polysaccharide which has the MANOSUCHIKO lactose (manosticolactos) ratio of about 2 to 1, the sugar solution containing the MANOSUCHIKO lactose of this ratio was used for it as a GARAKUTO mannose criterion. 2ml [per GUARU] sugar was added to the small test tube, and total mass of an ingredient was set to 10 thru/or 150microg. When 80% of the weight of the phenolated water solution was added to 50microl test tube, and 5ml of concentrated sulfuric acid was added continuously, the solution of light yellow was formed. It was 487nm when the absorbance (absorbance) of this solution was measured. Moreover, it lengthened from the blank solution only containing distilled water, a phenol, and a sulfuric acid. The absorbance of 487nm is shown in drawing 1 to the amount of the sugar added to the sugar criterion used. While 150nm sugar was added, the sugar criterion showed the linear absorbance curve, as illustrated. In order to analyze guar RUGOMU, the solution which contains 50microg for GUARU per ml was prepared. In addition to the several ml supernatant which might be removed by centrifugal separation, and the small test tube, the phenol and the sulfuric acid were continuously added in water and a meltable component, the absorbance in 487 was measured, and the amount of galactomannan was calculated from drawing 1 . It broke by all guar RUGOMU that used this amount, and asked for the rate of the water-soluble galactomannan which exists in

a GUARU sample. The result of galactomannan analysis is shown in Table 2 about various GUARU samples used for the process of this invention in this example.

Sample No.	Sample Wght. (ug)	Absorbance (487 nm)	Soluble Galactomannan Wght. (ug)	Percent Galactomannan	Normalized Percent Galactomannan
1	101.30	0.719	73.60	72.66	66.05
1-P	101.20	1.005	102.20	100.99	91.81
2	102.30	0.723	74.00	72.34	65.76
2-P	101.40	1.022	103.90	102.47	93.15
3	101.50	0.681	69.80	68.77	62.52
3-P	100.70	1.086	110.30	109.53	99.58
4	104.20	0.680	69.70	66.89	60.81
4-P	104.10	1.086	110.30	105.96	96.32
5	103.00	0.746	76.30	74.08	67.34
5-P	100.00	1.013	103.00	103.00	93.64

1-P etc. points out generated GUARU which was obtained from the source 1, and "1" expresses commercial GUARU containing an impurity. Probably, it turns out that the percentage of the fusibility galactomannan directly calculated from the MANOSU galactose (manosgalactose) sugar criterion calculates a little more concentration of galactomannan. In order to correct this, the percent of galactomannan is normalized by the percent of the obtained highest galactomannan. The summary of all the chemical constituents of guar RUGOMU is shown in Table 3.

Guar Gum #	Galactomannan	Protein	Acid Insolubles
1			
Raw Material	66.01 ⁱ	3.31	2.71
Purified Galactomannan	91.81 ⁱ	0.25	2.37
Protein Rich Impurities	85.45 ⁱⁱ (22.72 ⁱ)	10.81	N/D ⁱⁱ
2			
Raw Material	65.76 ⁱ	4.25	4.61
Purified Galactomannan	91.81 ⁱ	0.06	1.13
Protein Rich Impurities	78.18 ⁱⁱ (26.36 ⁱ)	8.06	N/D
3			
Raw Material	62.52 ⁱ	3.94	N/D
Purified Galactomannan	99.57	0.00	N/D
4			
Raw Material	60.81 ⁱ	2.50	N/D
Purified Galactomannan	96.32	0.00	N/D
5			
Raw Material	67.34 ⁱ	2.88	1.47
Purified Galactomannan	93.64	0.00	1.74
2			
Raw Material 250 - 180 μ	65.01 ⁱ	4.19	N/D
Raw Material 125 - 106 μ	66.47 ⁱ	4.13	N/D
Raw Material < 75 μ	61.26 ⁱ	3.06	N/D

ⁱ Soluble Galactomannan.

ⁱⁱ Total Galactomannan (Soluble + Insoluble).

Example [] 4 with the constituent using GUARU generated compared with the ingredient obtained

commercially, an extensive improvement should do this example -- it is shown that the hardness of a tablet also improves. The tablet was prepared using the ingredient commercially obtained as "Mure Corporation MM1/2 Lot.No.02-0142" for the comparison with GUARU obtained commercially. The approach of Example 3 was used for generating an ingredient. The hardness of a tablet prepared four tablets to each combination, and measured them using the "Stokes Model B216" station rotary tablet press. The tablet was formed by round flat punch with a diameter of 7mm. Hardness was measured using "Vandecamp VK200 Tablet Hardness Tester." The ingredient of various grain size was prepared to the settlement of various tablets. A result is shown in Table 6. Probably, between the hardness of the refined ingredient to the hardness of the ingredient which was not refined, it turns out that there is a big difference. Moreover, probably, it turns out that hardness is improving sharply to the tablet formed from the ingredient with a grain size of 125 microns or less. Moreover, probably, it turns out that this is clearer than the case where an ingredient 75 microns or less is used.

Tablet Description: 200 mg, 7 mm Diameter, Round, Flat, n = 4.

Formulation: 100% Purified Guar Gum - Meer MMM1/2 Lot No. 020142.

Relative Humidity	Particle Size	Hardness Purified(kp)	Hardness Unpurified(kp)
56%	250 - 180 μ	0.00 \pm 0.00	3.00 \pm 0.10
56%	125 - 106 μ	3.08 \pm 0.13	0.97 \pm 0.21
56%	< 75 μ^i	6.95 \pm 0.26	0.00 \pm 0.00
56%	1/3 of Each	3.53 \pm 0.24	-N/D- ⁱⁱ
75%	150 - 180 μ	2.00 \pm 0.22	-N/D-
75%	125 - 106 μ	6.00 \pm 0.34	-N/D-
75%	< 75 μ^i	9.40 \pm 1.10	-N/D-
75%	1/3 of Each	5.38 \pm 0.22	-N/D-

all the reference and patent application that were shown by this detail letter are added to this application as authentication the same with having specified according to the individual clearly about each.

[Translation done.]

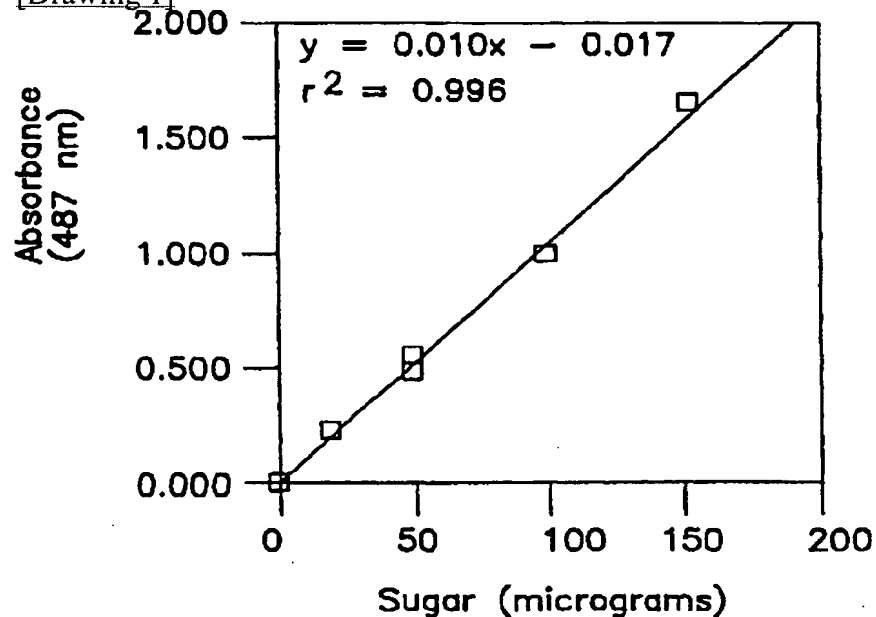
* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

[Drawing 1]



□ 2:1 Mannose:Galactose

FIG. 1

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-507406

(43) 公表日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 8 B 37/00

C 0 8 B 37/00

G

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁)

(21) 出願番号 特願平9-501932
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 6月7日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 12月8日
(86) 国際出願番号 PCT/US96/09659
(87) 国際公開番号 WO96/40163
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 12月19日
(31) 優先権主張番号 08/487, 605
(32) 優先日 1995年6月7日
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, JP, KP, KR, MX, NZ, SG

(71) 出願人 サイバス・ファーマスーティカル・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州94010・
バーリンゲイム・ミッテンロード 877・
スイート 200
(72) 発明者 ジベール、マーク・エス
アメリカ合衆国カリフォルニア州94303-
2316・イースト バロアルト・ウッドラン
ドアベニュー#66 1735
(72) 発明者 フレンド、デイビッド・アール
アメリカ合衆国カリフォルニア州94025・
メンロパーク・ナインスアベニュー 454
(74) 代理人 弁理士 大島 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された医薬的付形剤としての精製されたガラクトマンナン

(57) 【要約】

概ね無水の、粉末化されたガラクトマンナン組成物が開示される。この組成物は、概ね、約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトースを有するガラクトマンナンヒドロコロイドと；約1重量%未満のタンパク質と；約3%未満の他の非水系の不純物とからなる。この物質は、概ね無水の形態または好適な約5乃至15重量%の水を含む水和された形態のどちらで医薬組成物を調製するのにも有用である。この医薬組成物は、治療効果を発揮する程度の量の薬物と、水和された粉末状のガラクトマンナン組成物とを含み、さらに所望に応じて他の医薬的に許容可能な付形剤を含み得る。本発明の水和された粉末状の精製されたガラクトマンナン使用して錠剤を作成する場合、形成された錠剤の硬さが向上されることがわかるだろう。本発明の医薬組成物は、経口投与された後、上部GI管内で薬物をほとんど放出することなく、治療効果のある薬物を結腸へと到達させるという点で医薬的な価値を有する。精製されたガラクトマンナンを大量に形成する特有の手段が提供される。

【特許請求の範囲】

1. 主としてガラクトマンナンヒドロコロイドからなる、概ね無水の、粉末状のガラクトマンナン組成物であって、前記ガラクトマンナンヒドロコロイドは、
約50重量%乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10重量%乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；
約1.0重量%未満のタンパク質と；
約3.0重量%未満の他の非水性不純物とを含むことを特徴とする組成物。
2. 前記タンパク質が前記組成物の0.5重量%未満であり、非水性不純物が2.0重量%未満であることを特徴とする請求項1に記載の組成物。
3. 前記粉末状組成物の粒子サイズが直径150ミクロン未満であることを特徴とする請求項1に記載の組成物。
4. 前記粒子サイズが125ミクロン未満であることを特徴とする請求項3に記載の組成物。
5. 前記粒子サイズが75ミクロン未満であることを特徴とする請求項4に記載の組成物。
6. 前記ガラクトマンナンが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項1に記載の組成物。
7. 主としてガラクトマンナンヒドロコロイドからなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物であって、前記ガラクトマンナンヒドロコロイドは、
約50重量%乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10重量%乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；
約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水性不純物と；
約5重量%乃至約15.0重量%の水とを含むことを特徴とする組成物。
8. 前記タンパク質が前記組成物の0.5重量%未満であり、非水性不純物が2.0重量%未満であることを特徴とする請求項7に記載の組成物。
9. 前記粉末状組成物の粒子サイズが直径150ミクロン未満であることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

10. 前記粒子サイズが125ミクロン未満であることを特徴とする請求項9に記載の組成物。

11. 前記粒子サイズが75ミクロン未満であることを特徴とする請求項10に記載の組成物。

12. 前記ガラクトマンナンヒドロコロイドが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

13. 医薬用組成物であって、

(a) 治療効果のある量の薬物と、

(b) (i) 約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドと；

(ii) 約1.0重量%未満のタンパク質と；(iii) 約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；(iv) 約5.0乃至約15.0重量%の水とから主としてなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物と、

(c) 所望に応じて加えられる他の医薬的に許容可能な付形剤とを含む医薬組成物主。

14. 前記タンパク質が前記ガラクトマンナンヒドロコロイドの0.5

重量%未満であり、非水性不純物が2.0重量%未満であることを特徴とする請求項13に記載の組成物。

15. 前記粉末状ガラクトマンナンヒドロコロイドの粒子サイズが直径150ミクロン未満であることを特徴とする請求項14に記載の組成物。

16. 前記粒子サイズが125ミクロン未満であることを特徴とする請求項15に記載の組成物。

17. 前記粒子サイズが75ミクロン未満であることを特徴とする請求項16に記載の組成物。

18. 前記ガラクトマンナンヒドロコロイドが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項13に記載の組成物。

19. (a) 全医薬用組成物の約1重量%乃至約60重量%の量で前記薬物が存在し、

(b) 全医薬用組成物の約40重量%乃至約99重量%の量で前記粉末状のガラクトマンナン組成物が存在し、

(c) 全医薬用組成物の約20.0重量%以下の所望に応じて前記他の付形剤が存在することを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

20. (a) 約5重量%乃至約40重量%の量で前記薬物が存在し、

(b) 約60重量%乃至約90重量%の量で前記粉末状のガラクトマンナン組成物が存在し、

(c) 約0.5重量%乃至約5重量%の量で前記他の付形剤が存在することを特徴とする請求項19に記載の医薬用組成物。

21. 前記ガラクトマンナンが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

22. 錠剤状の単位投薬形態にあることを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

23. カプセル状の単位投薬形態にあることを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

24. ゆるく結合した粉末からなる単位投薬形態にあることを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

25. グアールゴムを含むべき医薬用錠剤の硬度を向上する方法であって、

精製されたガラクトマンナンベースのヒドロコロイドから主としてなる組成物を、適切な活性物質及び所望に応じて付加される医薬的に許容可能な付形剤と混合する過程と、錠剤プレス機を用いて医薬用錠剤を形成する過程とを有し、

前記精製されたガラクトマンナンベースのヒドロコロイドが、

約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；

約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；

約5乃至約15.0重量%の水とを有することを特徴とする方法。

26. 前記タンパク質が0.5重量%未満であり、非水性不純物が2.0重量%

未満であることを特徴とする請求項25に記載の方法。

27. 前記ヒドロコロイドの粒子サイズが直径150ミクロン未満であることを特徴とする請求項25に記載の方法。

28. 前記粒子サイズが125ミクロン未満であることを特徴とする請求項27に記載の方法。

29. 前記粒子サイズが75ミクロン未満であることを特徴とする請求項28に記載の組成物。

30. 前記ガラクトマンナンヒドロコロイドが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項29

に記載の組成物。

31. 経口投与用の医薬的に許容可能な錠剤であって、前記錠剤は治療効果が得られる量の薬物と、ガラクトマンナンベースの組成物と、他の医薬的に許容可能な付形剤とを含んでおり、

前記ガラクトマンナンベースの組成物が、

約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンと；

約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；

約5乃至約15.0重量%の水とから主としてなることを特徴とする方法。

32. 経口投与された後、治療に効果のある薬物を上部GI管内でかなりの量が放出されないように好適に運ぶための医薬用組成物であって、この組成物は、

約0.5重量%乃至約10.0重量%の結腸疾患の治療に効果的または結腸壁から吸収されやすい薬物と；

約80重量%乃至約99重量%の精製されたガラクトマンナンヒドロコロイドと；

所望に応じて付加される約20重量%以下の他の医薬的に許容可能な付形剤とを含み、

前記ヒドロコロイドが、

約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンと；

約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；

約5乃至約15.0重量%の水とから主としてなることを特徴とする

医薬用組成物。

33. 前記薬物がコルチコステロイドであることを特徴とする請求項32に記載の組成物。

34. 前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、またはヒドロコルチゾンであることを特徴とする請求項33に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

改善された医薬的付形剤としての精製されたガラクトマンナン

技術分野

本発明は、新規な、高度に精製されたガラクトマンナンヒドロコロイド (galactomannan hydrocolloids) 及びそれらの医薬組成物における使用に関する。

背景

高等植物 (higher plants) から得られるヒドロコロイドは、長年に渡って知られている。そのようなヒドロコロイドには、例えば、グアールゴム、イナゴマメゴム (またはカロブゴムとも呼ばれる)、カラヤゴム、タラガカントゴム等がある。これらのヒドロコロイド、特にグアールゴムは、増量剤、結合剤、安定剤、湿度保持剤などとして食品添加物として使用されたり、便秘治療用の食品補助剤として使用されたり、ある種の薬物の調合体の結合特性、分解特性または濃縮特性に影響を与えるための医薬的な付形剤 (excipient) として使用されたり、或いは凝集剤、浮遊選鉱材、シックナー (thickner)、結合材、摩擦軽減材、臨時隔壁材などとして採鉱及び油井掘削業界に於いて使用されたりしている。

一般に、これらの天然のヒドロコロイドは、供給源により異なる様々なレベルの純度で得られる。グアールゴム及びイナゴマメゴムの主要な成分は、 α -D-ガラクトピラノーシル (galactopyranosyl) 基が単ユニットの側鎖として (1 \rightarrow 6) リンケージによって結合した、(1 \rightarrow 4) リンクした β -D-マンノピラノーシル (mannopyranosyl) 残基の長鎖からなるガラクトマンナンベースの多糖類である。ガラクトピラノース残基 (通常無水ガラクトースとして与えられる) のマンノピラノース残基 (通常無水マンノースとして与えられる) に対する割合は、ガラクトマンナンの供給源により、約 1 : 9 (約 10 重量%の無水ガラクトー

ス) 乃至約 1 : 1.0 (約 50 重量%の無水ガラクトース) の範囲でばらつきがある。(Anderson, E. の “Endosperm mucilagers of legumes: Occurance and Composition” Ind. Eng. Chm. (1949) 41:2887-90 を参照されたい。) 都合の悪いことに、ガラクトマンナンベースの多糖類に関連して、医薬産業に於いて使用されるとき組成物に予想のできない悪影響を与え得るような様々な不純物が存在

する。

商業用品質のガラクトマンナンを得るには（例えば、グアールの種子からグアールゴムを得るには）、種子の殻（種子の約14乃至17%）を水に浸して柔らかくし、複数ステージからなる粉碎及びふるい分け装置によって取り除く。この装置は種子の成分の硬さの違いを利用する。種子の約43乃至47%を占める胚を特別なタイプのハンマーまたはローラーミルを用いる差動粉碎器によって取り除く。最後に、種子の35乃至45%を占め、ガラクトマンナン物質を含む残りの内乳を粉碎して所望の粒子サイズにし、食品用及び医薬用のグアールゴムとして市場に出す。残留する不純物には、水（約15重量%以下）、タンパク質（約10重量%以下）、酸性の不溶性物質（約7重量%以下）、及び灰分（約1.5重量%以下）が含まれる。従って、商業的に入手されるガラクトマンナンベースの多糖類組成物の34%に達する部分が不純物となり得る。

商業的に入手されるグアールゴムは一般に高い濃度に使用される場合、錠剤に十分な硬さを与えず、錠剤化プロセス、格納及び出荷に於ける荒い取り扱いに容易に耐えられるような錠剤組成物を与えないことが分かっている。従って、所望の特性を与えるためには他の付形剤を加える必要がある。他の付形剤は組成物のかさを増し、錠剤の大きさを増加させて飲み込みにくくする。

商業的に入手されるグアールゴムは様々な方法によって更に精製する

ことができることが知られている。成る方法では、ゴムを1～2時間の間、激しく攪拌されている約60°Cの水の中にゆっくりと注いで2g/リットルの溶液を形成し、バッチ式遠心分離器で遠心分離にかけ不溶性の物質を取り除く。続いてガラクトマンナンを溶液の体積1に対して95%のエタノールの体積2を加えることによって沈殿させる。得られた沈殿をエタノールで洗浄し、乾燥し、粉碎し、真空乾燥した後、粉末状に粉碎する（O. Nobleらによる“Carbohydrate Polymers, 12(1990)203-217”参照）。得られた材料を続いて水の中に入れ、そうして得られたゲルの流動学的性質を調べ、油井掘削業界にとって何か意味を持っていないかどうか調べる。グアールを精製するための別の方法も開示されており、その方法では親和クロマトグラフィ技術に於いて“jacalin-sepharose 4B

” 吸収剤を使用する (S. Chowdhuryの “Glycoconjugate J. (1988)5:27-34” 参照)。この方法では、4乃至12mgの量の多糖類が得られるが、これは極めて純度が高く、一層の化学的な特徴付けがなされ得るはずである。用途については何ら示されておらず、性質も検査されていない。

驚くことに、高度に精製されたガラクトマンナン（例えばグアールゴム）を医薬用の付形剤として高レベルで用いて、薬物を含む錠剤を形成することにより、それが通常の商業的に入手されるグアールゴムを用いた錠剤と比べて非常に高い硬度 (hardness) を有するようにできることが分かった。また、そのような錠剤組成物は、カプセル組成物と同様に、標準的な、商業的に入手されるグアールゴムを用いた錠剤組成物と比べて長い期間に渡って非常に高い凝集性を示すことも分かった。更に高度に精製されたガラクトマンナンは非常に速い水和速度及び高い粘性を示す。

発明の目的

本発明の目的は、安定な、精製された無水ガラクトマンナン組成物であって、1重量%未満のタンパク質と3重量%未満の他の不純物とに関連付けられ、医薬用組成物を形成するのに特に価値のあるガラクトマンナン組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、医薬用組成物、特に錠剤を形成するのに価値のある、水和された、精製されたガラクトマンナン組成物であって、そのような錠剤の硬さ特性を改善させるようなガラクトマンナン組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、高度に精製されたガラクトマンナンを含む改善された医薬用組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、医薬用組成物を形成するのに特に価値のある精製されたガラクトマンナンを提供するためのプロセスを提供することである。

本発明の別の目的は、高度に精製されたガラクトマンナン、特にグアールゴムの大規模生産用の信頼性の高い方法を提供することである。

本発明の更なる目的は、商業的に入手される製品に比べて向上された硬さ及び凝集性を示す、経口投与用の医薬的に許容可能な錠剤またはカプセル状の単位投

薬形態を提供することである。

本発明の別の目的は、精製されたガラクトマンナン材料を高い割合で含み、商業的に入手される不純物を含むガラクトマンナン（例えばグアールゴム）に比べて錠剤の硬さが改善されるような医薬用組成物を提供することである。

発明の要約

本発明の一側面は、約 50 重量%乃至約 90 重量%の無水マンノース残基と約 10 重量%乃至約 50 重量%の無水ガラクトース残基と；約 1.0 重量%未満のタンパク質と；約 3.0 重量%未満の他の非水性不純物

とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドから主としてなる、概ね無水の、粉末状のガラクトマンナン組成物である。

本発明の別の側面は、約 50 重量%乃至約 90 重量%の無水マンノース残基と約 10 重量%乃至約 50 重量%の無水ガラクトース残基と；約 1.0 重量%未満のタンパク質と；約 3.0 重量%未満の他の非水系の不純物と；約 5 重量%乃至約 15.0 重量%の水とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドから主としてなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物である。

本発明の他の側面は、

(a) 治療効果のある量の薬物と、

(b) 概ね (i) 約 50 乃至約 90 重量%の無水マンノース残基と約 10 乃至約 50 重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドと；(ii) 約 1.0 重量%未満のタンパク質と；(iii) 約 3.0 重量%未満の他の非水系の不純物と；(iv) 約 5.0 乃至約 15.0 重量%の水とからなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物と、

(c) 所望に応じて加えられる他の医薬的に許容可能な付形剤とを含む医薬組成物である。

本発明の更に別の側面は、グアールゴムを含むべき医薬用錠剤の硬さを向上する方法であって、

精製されたガラクトマンナンベースのヒドロコロイドから主としてなる組成物を、適切な活性物質及び所望に応じて付加される医薬的に許容可能な付形剤と混

合する過程と、錠剤プレス機を用いて医薬用錠剤を形成する過程とを有し、前記精製されたガラクトマンナンベースのヒドロコロイドが、約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；約1.0重量%未満のタン

パク質と；約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；約5乃至約15.0重量%の水とを有することを特徴とする方法である。

本発明の更に別の側面は、経口投与された後、治療に効果のある薬物を上部GI管内でかなりの量が放出されないように好適に運ぶための医薬用組成物であって、この組成物は、

(a) 約0.5重量%乃至約10.0重量%の結腸疾患の治療に効果的または結腸壁から吸収されやすい薬物と；

(b) 約80重量%乃至約99重量%の精製されたガラクトマンナンヒドロコロイドと；

(c) 約20重量%以下の他の医薬的に許容可能な付形剤とを含む。

図面の簡単な説明

第1図は、マンノース及びガラクトース糖を用いたガラクトマンナン標準曲線を示す。

実施例の説明

組成

本発明は、少なくとも一部、高度に精製されたガラクトマンナンは医薬用組成物に使用されたとき特有の特性を有するという発見に基づいている。高度に精製されたガラクトマンナンを薬物の担体として使用することにより、商業的に入手可能なグアールゴムのようなガラクトマンナンと比べて、精製されたガラクトマンナンを組成物中に高い割合で使用した場合、大幅に硬度が改善された錠剤が得られることがわかった。さらに、高度に精製されたガラクトマンナンをベースとして有する医薬用組成物は、長期間に渡って高いレベルの凝集性を示す。これは、大幅に増加した粘度及び水和速度の向上によると思われる。また、これにより組成物からの薬物の放出が遅くなるが、これは水和がより速くなったことにより

、組成物の表面にゲルが形成されるためである。一方、高度に

精製されたガラクトマンナンを使用した緩く結合された組成物は、速やかに水和する傾向がありより速く分解する。例えばグアールゴムを精製することは知られているが（“Noble, ibid” 参照）、ほとんど全ての水を取り除き安定な無水組成物を形成すること、及びその材料を医薬の用途に用いることは試みられていない。同様に、“Chowdhury” の参考文献（ibid）は、クロマトグラフィコラムにミリグラムの量の材料を得るための手段が与えているが、精製された材料の使用については示唆していない。

本発明の一側面は、約50重量%乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10重量%乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドから主としてなる、概ね無水の、粉末状のガラクトマンナン組成物である。別の表現として、このことは、このガラクトマンナンでは、ガラクトースに対するマンノースの重量比が約1：9乃至約1：1であると表すこともできる。この高度に精製された材料は、約1.0重量%未満のタンパク質及び約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と組み合わせられる。概ね無水とは、本明細書では、水が約1.0重量%未満であるということを意味する。

本発明の重要な成分は、化学的にはガラクトマンナンとして指定される多糖類のヒドロコロイドである。ガラクトマンナンは α -D-ガラクトピラノーシル（galactopyranosyl）からなる単ユニットの側鎖が（1→6）リンケージによって結合した（1→4）- β -D-マンノピラノーシル（mannopyranosyl）ユニットの長鎖からなる多糖類である。ガラクトマンナンは様々な植物において見られるが、分子サイズ及びD-ガラクトシル側鎖の数は様々な異なる。本発明で有用なガラクトマンナンはマメ科の内乳に広く見られる。マメ科の仲間の例を表1に示す。表1にはこれらのマメ科の仲間がマメの種子中の内乳の割合とともに示さ

れている。

表 1

マメ科の種子に含まれる内乳の推定量

Family	Endo- sperm %	Family	Endo- sperm %
Acacia	1-15	Glottidium	2
Astragalos	2-3	Glymnocladus	15
Baryxylum	30	Indigofera	20
Caesalpinia	8-40	Lespedeza	1-4
Cassia	10-60	Leucaena	15
Cercidium	20	Lotus	2-4
Ceratonia (carob)	50	Lysiloma	4
Chamaecrista	8-15	Melilotus	8-12
Colvillea	30	Mimosa	3-30
Crotalaria	8-25	Ononis	25
Cyamopsis (guar)	50	Parkinsonia	25
Cytisus	15	Parryella	20
Dalea	20	Prosopis	15
Daubentonia	10-15	Schrankia	12
Delonix	25	Sesbania	20
Desmanthus	15	Sophora	20-25
Desmodium	2	Trifolium	3-10
Gleditsia	30	Virgilia	20

表 2 はマメの種子から得られるいくつかのガラクトマンナンの大まかな組成と、無水マンノース残基のパーセンテージを無水ガラクトース残基と対比して示したものである。表 2 に示されているように、無水マン

ノースのパーセンテージはガラクトマンナンの組成物の約 50 % ~ 約 90 % (例えば 86 %) の範囲でばらついているのに対して、無水ガラクトースの割合は約 10 % (例えば 14 %) ~ 約 50 % の範囲のばらつきとなっている。

表 2

マメ科の種子から得られるガラクトマンナンの概略的な組成

Name of Seed	Anhydro-mannose %	Anhydro-galactose %
<i>Caesalpinia spinosa</i> (tara)	71	26
<i>Caesalpinia cacalaco</i> (huizache)	69	28
<i>Ceratonia siliqua</i> (carob, locust bean)	80-86	20-14
<i>Cercidium torregyanum</i> (palo verde)	73	22
<i>Delonix regia</i> (flame tree)	79	19
<i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (guar)	64	36
<i>Gleditsia triacanthos</i> (honey locust)	71	26
<i>Gymnocladus dioica</i> (Kentucky coffee)	71	26
<i>Sophora japonica</i>	81	16
<i>Desmanthus illinoensis</i> (prairie-mimosa)	70	26
<i>Indigofera hirsuta</i> (indigo)	72	23
<i>Cassia leptocarpa</i> (senna)	65	21
<i>Crotalaria intermedia</i> (rattlebox)	64	28
<i>Crotalaria juncea</i> (rattlebox)	60	-
<i>Crotalia striata</i> (rattlebox)	60	-
<i>Trigonella foenum graecum</i> (fenugreek)	52	48
<i>Medicago sativa</i> (alfalfa)	66	33

好適には、本発明において最も有用はガラクトマンナンは広くグアールと呼ばれている“*cyamopsis tetragonolobus*”という植物から得られる。これは約 64 %のマンノース残基のパーセンテージを示すとともに、

約 36 %のガラクトース残基パーセンテージを示す。本発明の組成物の重要な点は、ガラクトマンナンベースの組成物が高度に精製されており、約 1 重量%未満のタンパク質及び約 3 重量%未満の他の非水系の不純物と組み合わせられているということである。好適には、このタンパク質は、0.5 重量%未満、より好適には 0.3 重量%未満であり、他の非水系不純物は好適には 2 重量%未満、より好適には 1 重量%未満である。商業的に入手可能なグアールゴムは、約 70～82 %のガラクトマンナン多糖類を含み、さらにタンパク質、脂肪抽出物、灰分、湿

分、及び他の不純物が組成物の残りを形成している。商業的に入手可能なグアールゴムを販売しているのは、デラウェア州、ウィルミントン (Wilmington) の “Aqualon Company”、オハイオ州、シンシナティ (Cincinnati) の “Meer Corporation”、“Stein Hall & Company”、そしてメリーランド州、ベルキャンプ (Belcamp) の “T I C Gums, Inc.” である。無水の、高度に精製されたガラクトマンナンは安定であり、医薬用組成物の調製に直接使用することができるが、本明細書中で述べるように、水和することもできる。

水和された、粉末状の高度に精製されたガラクトマンナンを薬物を含有した錠剤またはカプセルの成分として使用することによって、必要な硬度特性を与えるため大量に必要とされていた他の付形剤を最少化し、錠剤をより小型にすることができる。従って、本発明の別の側面は、約 50 乃至約 90 重量%の無水マンノース残基と約 10 乃至約 50 重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンヒドロコロイド約 85%乃至約 95%と；約 1.0 重量%未満のタンパク質と；約 3.0 重量%未満の他の非水系の不純物と；約 5 乃至約 15.0 重量%の水とから主としてなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物である。好適には、この粉末化された組成物は、直径 150 ミクロン未満、

より好適には 125 ミクロン未満、更に一層好適には 75 ミクロン未満の粒子サイズを有する。

このことは、本発明のさらに別の側面に通じる。即ち、(a) 治療効果のある量の薬物と、(b) 本明細書中で述べるような、高度に精製された粉末状のガラクトマンナンヒドロコロイドと；(c) 所望に応じて加えられる他の医薬的に許容可能な付形剤とを含む医薬組成物である。好適には、高度に精製されたガラクトマンナンは水和されている。特に錠剤となった組成物において、粉末状ガラクトマンナンの粒子サイズが直径 150 ミクロン未満、より好適には 125 ミクロン未満、更に一層好適には 75 ミクロン未満であるとよいことがわかった。高度に精製されたガラクトマンナンに対する他の好適な条件も医薬用組成物にあてはまる。

本発明の組成物は、組成物中に約 1%以下（例えば、0.1 重量%以下）だけ

含まれるような活性の高い薬物から、より活性が低く約60重量%程度またはそれ以上存在するような薬物広い範囲の薬物（好適には約5～50重量%）に適用可能である。高度に精製されたガラクトマンナンは、約40乃至約99重量%（好適にはやく50乃至90重量%）の量で存在するとよい。高度に精製されたガラクトマンナンを使用することにより他の付形剤の必要は大幅に低減されるが、錠剤化プロセスに寄与する（例えば、潤滑剤としてのステアリン酸マグネシウム）、薬物を安定に維持する（例えば、抗酸化剤）、分解速度を調節する（例えばグルコース）、味覚をマスクする（調味剤）、硬度を向上する（HPMC）、結合剤として働く（カルボマー）、あるいはコーティングとしての働くなどの効果があがる程度の量で所望に応じてそのような付形剤を付加してもよい。一般に、約20重量%を越える付形剤が必要とされることはなく、好適には約10%未満、より好適には5%未満である。

本発明の組成物の単位投薬錠剤またはカプセルのサイズは、約1グラムより軽く、好適には750ミリグラムより軽く、さらに好適には500ミリグラム未満である。しかしながら、粉末状の材料が水またはジュースと混合して懸濁液を形成することが望まれる場合には、5グラムに達する量を使用されうるが、通常は約2.5グラムを越えることはない。

様々な薬剤が使用されうるが、本組成物は特定のタイプの薬物に対し特に生理学的な利点がある。活性成分、薬物または治療薬は、任意のタイプの薬物でよく、全身的に作用し、あるいは経口投与可能で、胃腸管内へと運ばれ、血流中に治療効果のある程度入り、初期の過度な濃度ピークもなく、生理液によって非活性化されることもなく、吸収されずに排出されて患者または被験者の体内を通過するだけということもない。従って、ペプチド薬物は一般に上部GI中に放出されるため、本発明の組成物中に使用するのにはあまり適さない。本発明の組成物中で使用されて利点がある薬物のタイプには、上部胃腸管で好適な吸収窓を示し且つ／または持続放出に影響されやすい非ペプチド系薬物が含まれる。本発明の組成物で使用するのに適した個々の薬物は、“Goodman & Gilman”の「Pharmaceutical Basis for Therapeutics, (Goodman and Gilman)」第8版(1990)；「

The Physician's Desk Reference」(1994-PDR)；及び“Berger”の「Medical Chemistry」などの文献に記載されている。これらの文献は本願に引証として加えられる。吸収の好適な窓を示すこれらの薬物は、上部胃腸(GI)管(即ち、盲腸及び結腸に先行する部分、即ち、胃、十二指腸、及び空腸)において“受動的に”または“能動的に”吸収され得る。受動吸収型の薬物の例としては、ランチジン(rantidine)、シメチジン(cimetidine)、ファモチジン(famotidine)、ニザチジン(nizatidine)、オキシメチジン(oxmetidine)などのような商業的に入手可能なヒスタミンH₂受容体遮断剤が含まれる。能動的

に輸送される(一般に、キャリア媒介膜輸送(carrier-mediated membrane transport)と呼ばれる)吸収の好適な窓を呈する薬物は、選択性、競争的阻害、同族体、エネルギーの必要、飽和性、及び電気化学的勾配に抗する動きによって特徴付けられる。これらには、アンギオテンシン変換酵素(ACE)抑止剤、β-ラクタム抗生物質、及びγ-アミノブチル酸(GABA)類似化合物が含まれる。代表的なACE抑止剤は“Goodman and Gilman”第8版pp. 757~762に述べられている。これは本願に引証として加えられる。これらには、クイナプリル(quinapril)、ラミプリル(ramipril)、カプトプリル(captopril)、ベンゼプリル(benzepiril)、フォシノプリル(fosinopril)、リシノプリル(lisinopril)、エナラプリル(enalapril)など、及びそれらの医薬的に許容可能な塩がふくまれる。β-ラクタム抗生物質は、抗生物質の構造内にβ-ラクタム環が存在することによって一般に特徴付けられるものであり、“Goodman and Gilman”第8版pp. 1065~1097に示されている。これも本願に引証として加えられる。これらには、ペニシリン及びその誘導体、例えばアモキシリンやセファロスポリンが含まれる。GABA類似化合物(GABA-like compounds)もまた“Goodman and Gilman”に示されている。持続放出に適した化合物にはカルシウムチャンネル遮断剤(ニフェジピン(nifedipine)、ニカルジピン(nicardipine)、ジルチアゼン(diltiazem)など)；食欲抑制剤(フェニルプロパノールアミン塩酸など)；興奮剤(カフェインなど)；水溶性及び脂溶性ビタミンまたは前駆体(ビタミンCなど、ビタミンB-12、トコフェロール、ビ

タミンD、ビタミンA、 β -カロチンなど)；抗高コレステロール血症剤 (“Gemfibrozil” 及び “lovastatin” など)；咳止め (デキストロメトルファン及びその臭化水素酸塩、ノスカピン、クエン酸カルベタペンタン、及び塩酸クロフェジアノールなど)；抗ヒ

スタミン剤 (マレイン酸クロルフェニラミン、フェニドアミンタルトレート (phenidamine tartrate)、マレイン酸ピリラミン、ドキシルアミンスクシネート (doxylamine succinate)、及びクエン酸フェニルトロキサミン)；うっ血除去薬 (塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プソイドエフェドリン、エフェドリンなど)； β -アドレナリンレセプタ拮抗薬 (プロプラノロール、“nadolol”、チモロール、“pindolol”、“labetalol”、“metoprolol”、“atenolol”、“esniolol”、及びアセブトロールなど)がある。このような化合物を用いて、本発明の組成物は、腸内でのより長い滞留時間、上部GI管内でのより長い平均滞留時間及び持続放出を達成するように調節される。

本発明の高度に精製されたガラクトマンナンは、例えばグアールゴムのような商業的に入手されるガラクトマンナン組成物に対して改善された特性を示す。即ち、サイトプロテクション (cytoprotection) または粘膜保護、あるいは米国特許出願第08/347,601号において議論されているような点において改善される。従って、本発明の医薬用組成物は本発明において有用な薬物としてNSAIDを含みうる。広い範囲のNSAIDを用いることができるが、本配合ではアスピリンに対して特に生理学的利点が見い出される。組成物中で使用するのに適した個々のNSAIDは “Goodman & Gilman” の「Pharmaceutical Basis for Therapeutics, (Goodman and Gilman)」第8版(1990)の第26章；「The Physician's Desk Reference」(1994-PDR)；及び “Berger” の「Medical Chemistry」などの文献に述べられている。これらの文献は本願に引証として加えられる。本発明の組成物中で有用な代表的なNSAID及びNSAIDのファミリーには、サリチラート、ピラズロン、インドメタシン、スリンダック (sulindac)、フェナメート (fenamates)、トルメチン、プロピオン酸誘導体などが含まれる。特定の化合物には、サリ

チル酸、アスピリン、メチサリチレート (methysalicylate)、ジフルニサル (diflunisal)、サルサレート (salsalate)、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン (oxyphenbutazone)、アパゾン、メフェナミック酸 (mefenamic acid)、メクロフェナメートソディウム (meclofenamate sodium)、イブプロフェン、ナプロクセン (naproxen)、ナプロクセンソディウム (naproxen sodium)、フェノプロフェン、ケトプロフェン (ketoprofen)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、ピロキシカン (piroxicam)、ジクロフェナック (diclofenac)、エトドラック (etodolac)、ナブメトン (nabumetone) などがある。アスピリンが好適である。

別の側面として、本発明の組成物は、上部 G I 管ではほとんど薬物を放出せず、薬物を結腸へと好適に送達するように変形することもできる。即ち、本発明は、結腸へと好適に薬物を送達させ、50%以上の薬物が結腸で放出されるようにする手段を提供する。このことが有用な薬物の中には、炎症性の疾患を含む結腸の慢性的な疾患の治療のための薬物がある。これらの薬物には、グルココルチコイド、刺激性緩下剤、ペプチド、抗体、抗コリン作用性剤 (anticholinergics)、及び他の薬物、例えばジフェノキシラート、ロペルアミド、コデイン、メロトニダゾル、5-アミノサリチル酸 (5-ASA)、スルファサラジンなどが含まれる。これらの化合物の中で、特に有用であり、従って好適なのはグルココルチコイド (コルチコステロイドとしても知られている) であり、IBD の治療に有効である。これらには、ヒドロコルチゾン (及び医薬的に許容可能な塩またはエステル (例えば、アセテート、シピオネート (cypionate)、リン酸ナトリウム、琥珀酸ナトリウム、ブチレート、バレレートなど))、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベータメタゾン (及びその医薬的に許容可能な塩またはエステル (例えば、ベンゾエート、ジプロピオネート、リン酸ナトリウム、アセテート、バレ

レートなど)) コルチゾン、コルチゾンアセテート、デキサメタゾン、デキサメタゾンアセテート、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、フルニソライド (flunisolide)、メチルプレドニゾン、メチルプレドニゾンアセテート、メチルプレドニ

ゾン琥珀酸ナトリウム、パラメタゾンアセテート、プレドニゾン、プレドニゾンアセテート、プレドニゾンリン酸ナトリウム、プレドニゾンテブテート、プレドニゾン、トリアムシノン、トリアムシノンアセトニド (triamcinolone acetinide)、トリアムシノンジアセテート、トリアクシニロンヘキサセトニド (triacsinilone hexacetone)、アルクロメタゾンジプロピオネート (alclometasone dipropionate)、アムシノニド (amcinonide)、クロベタゾールプロピオネート (clobetasol propionate)、クロコルチロンピバレート (clocortilone pivalate)、デソニド (desonide)、デソキシメタゾン (desoximetasone)、ジフロラゾンジアセテート (diflorasone diacetate)、フルオシノンアセトニド、フルオシノニド (fluocinonide)、フルオロメトロン (fluorometholone)、フルランドレノリド (flurandrenolide)、ハルシノニド (halcinonide)、メドリゾン (medrysone)、モメタゾンフロエート (mometasone furoate)、ブデソニド (budesonide)、フルチカゾン (fluticasone) などが含まれる。他のステロイドも当業者には明らかであろう。これらの化学的名前は “Goodman and Gillman” の「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第8版の第1451頁、または「Merck Index」の第11版に見ることができる。こちらの中でも、デキサメタゾン、ブデソニド、フルチカゾンが好適である。本発明で用いるのに有用な他の薬物には、カプトプリル (captopril) のようなACE抑制剤、刺激性緩下剤（例えば、ドキュセートソーディウム (docusate sodium)、センナ濃縮体（セノサイド (sennosides)）、ビスコジル、重酒石酸カリウム、など）、

及びLHRHまたはその誘導体（例えば、レウルプロライドアセテート (leuprolide acetate)、ナファレリン (nafarelin)、ゴセレリン (goserelin)）のようなペプチドが含まれる。組成物に含まれる活性薬物の量は、治療される状態に対する薬物の活性に応じて変化する。一般に、組成物中に含まれる活性化合物は20重量%より多くはなく、最少量は約0.1重量%である。好適には、この量は重量%で約1%と約4%の間にある。

製造プロセス

一般に、商業的に入手されるガラクトマンナンは約66重量%の純粋なガラクトマンナンしか含んでいないが、本分野では公知の手段を用いることによって精製することが可能である。例えば、バッチ式遠心分離プロセスに対しては本文中で示したNobleらの文献を、親和クロマトグラフィ技術に対しては本文中で示したChowdhuryの文献を参照されたい。都合の悪いことに、これらの方法では、非常に限られた量の材料しか精製されず、またその材料が医薬の目的に使用することができるということは全く示されていなかった。商業的に入手される材料から高度に精製されたガラクトマンナンを大量に形成する方法が見出された。或る予防措置を講ずることにより、精製された材料を水性ガラクトマンナン溶液を不溶性物質から分離し、固形のガラクトマンナンを沈殿させ回収することにより比較的大規模に製造することができる。

精製されたガラクトマンナン材料を大規模に製造する方法の1つでは、約8500Gs ($\text{cm}/\text{秒}^2$)の遠心力Gを得るため少なくとも約12000rpm (1分間の回転数)、好適には約20000rpmで回転することのできる連続的な遠心分離機を使用する。連続的遠心分離機を使用する際、商業的に入手されるグアールゴムの溶液を遠心分離器に通すことにより、透明でタンパク質が大幅に除去された上澄み液が形成さ

れる。ガラクトマンナンは溶解しない、水混和性を有する医薬的に許容可能な溶剤を上澄み液と混合して、ガラクトマンナンを沈殿させ、それを集めて乾燥し、更に粉碎することによって精製されたガラクトマンナンが形成される。このプロセスの所定のパラメータはクオリティの高いガラクトマンナンを得るために重要である。適切な溶液を得る最初のステップでは、商業的に入手された材料に付随するタンパク質または他の不溶性の材料から、溶解されているガラクトマンナンを分離するべく遠心分離器に於いて良好な固体分離を生じさせなければならない。一般に、水性混合物の濃度は、ガラクトマンナンの約1%質量/体積 (w/v) 未満であるが、0.5% w/v を越えないことが望ましい。この濃度は原料のガラクトマンナンの供給源に応じてばらつきを有するが、0.5% w/v 未満が一般に使用される。より低い濃度を使用すると、同程度の量の精製されたガラク

トマンナンを得るのにより大きな体積が必要となる。溶液を形成する際、例えば商業的に入手したグアールゴムは、激しく攪拌されている約0乃至60°Cの温度の水の中に、非常にゆっくりと少しずつ加えられて溶解される。好適には、この水への溶解プロセスは、材料の凝集をさけ、材料が溶解するように時間を長くにとって、単純に室温で行われる。材料を水に加え終わっても、攪拌は10時間程度続けられるが、通常は透明な水溶性混合物が得られるように完全に溶解させるのに必要な時間は約3時間以上はかからない(2時間未満)。

ガラクトマンナン溶液の分離は、適切なGを与える任意の適切な遠心分離器で、または高圧フィルトレーションシステムを用いて行うことができる。一般に、この分離は0乃至60°Cの温度で行われるが、好ましくは室温で行われる。適切な連続可動型遠心分離器は“Sharples model T I P”連続可動型遠心分離器である。このモデルは1分間に5000回転で運転可能である。好適には、回転速度は少なくとも1分間に12

000回転であり、より好適には1分間に20000回転である。一般に、最適に機能すると分かった動作速度は50000rpmであったが、この速度は遠心分離器を通過する溶液の流量に適合するように調節することができる。一般に50000rpmの遠心分離器に対する流量及び1時間あたりのリットル量は、1時間あたり約5リットル未満であるが、それより少ない量であれば遠心分離器の流出液は透明であり非常に良好で、懸濁されていたタンパク質が遠心分離器により除去されたことを示す。従って、流量は約1リットル/時間乃至5リットル/時間、好ましくは約4.2リットル/時間未満である。当業者には明らかなように、スループットを最大にしつつ且つ得られる流出液が透明であるようにするためには、サンプルの濃度をできるだけ高くすると共に、流量をできるだけ多くし、溶けていない固形物の良好な分離を維持しながら上澄み液層の良好な透明を維持する必要がある。一般に、rpmで表した回転速度が50000である場合、0.4%w/vのサンプル濃度及び4.2リットル/時間の流量で良好な製品が得られる。遠心分離器を駆動するのに用いられる空気のため、不純物があると、得られる流出液の透明度及び最終的に得られる精製されたグアールの外見は

悪影響を受ける。遠心分離器を駆動するのに清浄化された空気を使用しなければならないということは本発明の一部である。そのような清浄化は遠心分離器に使用される空気の中に不純物や粒子が入ることがないように約0.01ミクロンのフィルタを使用することによって容易に実現できる。

別の方法として、大型のバッチ式遠心分離器を使用することもできる。この場合もまた、商業的に入手された材料の水溶液は圧力を加えられてフィルタリングされる。適切なプレート・フレームフィルタプレス(plate and frame filter press)がRemingtonの“Pharmaceutical Sciences”第18版のpp. 1465～66に示されている。そのような高圧フィル

タの動作では、フィルタリングされるべき材料は底面のパイプから圧力を加えられて装置内に入り、複数のチャンバの中の1つに強制的に送られる。各チャンバの両側にはフィルタ用の布が配置されている。材料がこのフィルタ用の布を通過するとき、固形物はチャンバ内に残り、透明なフィルタリング結果が通過して装置の上面に設けられた開口を通して出力される。

プロセスの次のステップでは、得られた遠心分離器からの流出液に適切な量の水混和性の医薬的に許容可能な沈殿を引き起こすような溶剤をゆっくりと混合することによって、精製されたガラクトマンナンの沈殿を生じさせる。そのような溶剤は、ガラクトマンナンを溶解しない適当な溶剤とすることができる。どのプロセスに対しても、医薬的に許容可能な低級アルキルアルコールまたはケトン類が適切であり、それらにはエタノール、イソプロピルアルコール、アセトン等が含まれる。エタノールが好適である。水混和性溶剤の遠心分離器からの流出液に対する体積比は、約1対5乃至5対1の範囲でばらつき得るが、略等しい体積の材料を使用し、水混和性の溶剤の量をできるだけ少なくし、沈殿プロセスで行わなければならない回収の量をできるだけ少なくすることが望ましい。使用される溶剤の量を最少化するため、溶剤を加える前に水を蒸発させることによって水溶性流出液の体積を減少させるとよい。一般に、沈殿は0乃至60°Cの間のどの温度でも生じ得る。好適には、沈殿は室温で行われる。沈殿が生じると、得られた混合体は連続して攪拌され、得られた固形物は遠心分離またはフィルタリング

のような公知の任意の手段によって液体から分離される。ステンレススチールワイヤメッシュスクリーンを通過させ、余分な流体は圧縮して絞り出しすようにするとよいことがわかった。このスクリーンメッシュサイズは材料を保持するのに適したサイズであれば良い。

沈殿した材料を液体から分離した後、水分が約1%以下になるまで乾燥させる。得られた材料は固体であり、その色は白色から非常に薄い黄色または黄色がかった緑まで、販売されていたガラクトマンナンの基の色及びその純度に応じて変わり得る。好適には、得られた精製されたガラクトマンナンは100℃未満、好適には70℃以下の温度において真空状態で十分な時間をかけて乾燥される。一般に、これは10時間未満であり、7時間で充分である。

得られた乾燥した材料は、本分野では公知の任意の手段を用いて破碎し、適切な粒子サイズとする。大きな固まりを小さくするのは、単純にハンマーを使って手で行い、その後適切なミルまたはグラインダを通して粉碎し、更に適切なふるいにかかることにより、適切な粒子サイズが得られる。一般に、粉末生成手段を使って、本材料をミリング (milling) することができる。従って、アトリション (attrition)、ローリングまたは衝撃を通じて機能する中間及び微細粉碎ミルを使用して、粒子サイズを小さくすることができる。従って、ローラーミル、ハンマーミル、遠心衝撃ミル、カッターミル、アトリションミル、及び他のタイプの装置を用いて粒子サイズを小さくすることができる。ミリングに関するより詳細な説明は、Remingtonの“「Pharmaceutical Sciences」、第18版、Mac Publishing Company”のpp.1615-1632、第88章に記載されている。

粒子のサイズが、本発明に従って製造される材料から得られる硬さに影響することがわかった。本発明の錠剤の硬さを大幅に向上するには、約150 μ 以下の粒子サイズの粒子を製造することが好適である。好ましくは、粒子サイズは150 μ 未満乃至125 μ であり、より好ましくは75 μ 未満である。従って、番号100のふるいを使えば、約150のミクロンサイズが得られ、番号120のものを使えば、番号125ミ

クロンのサイズが得られ、番号200のふるいを使えば、75またはそれ未満のミクロンサイズが得られる。

好ましくは、その後材料は相対湿度約50乃至90の湿度チャンバ内に入れられて再水和され、約15重量%よりは低いが、しかし一般に約5重量%よりは高いレベルに水和される。

本発明の医薬用組成物を形成する際には、標準的な粉末混合及び混入技術を用いて、薬物粒子を粉末状の高度に精製されたガラクトマンナン及び他の付形剤に結合させる。そのような技術は、例えば、Remingtonの“「Pharmaceutical Sciences」、第18版、Mac Publishing Company”の第88—89章に紹介されている。これは本願に引証として加えられる。代表的な装置には、回転シェルミキサー（例えばクロスフローブレンダー）、固定シェルミキサー、ミューラーミキサー、垂直インペラミキサー、静止型ミキサーなどがある。得られる混合物はその後、単位投薬形態、例えば錠剤または好適にはカプセルの形態に公知の技術（例えば、“Remington（第18版）”の第89章に示されている）に従って成形される。

続いて、他の付形剤をガラクトマンナン及び薬剤と混合する。これらの付形剤は医薬業界に於て結合剤及び充填剤として知られているカテゴリーに属する。これらは凝集粒子となりやすく、破碎性を低減し、硬さを増すために錠剤成形に於てしばしば用いられる。強い結合剤は、一般に少量だけ用いられ、普通は5%未満であり、使用された場合でも、しばしば投薬形態の重量の0.5%未満である。強い結合剤の代表的なグループには、CARBOPOL及びCARBOMERとして指定されるカルボキシポリメチレンまたは、アクリル酸の架橋ポリマーなどがある。大量に使用すると、それらは投薬形態の分解を妨げるので、少量だけ使用するか或いは上部GIに対して組成物を使用する場合は全く省略するべきで

ある。直腸への運搬のためにはより多くの量を使用される。

ガスを生成しない充填剤を使用することもできる。これらは、通常、胃腸管を通過して移動する間に水和速度をゆるめるべく導電性であり、粒子質量体内に薬物を分散させるように働く不活性な物質である。好適には充填剤は、親水性のゾル

形成ポリマーであり、粒子マスの水和特性を変える機能を持つ。代表的なゾル形成ポリマーには、ポリビニルピロリドン（PVP）、ジビニルグリコールを含んだ架橋構造のポリアクリル酸（ポリカルボフィル）などが含まれる。

他の付形剤は鋳物塩である。好適な鋳物塩は胃液に溶解し、それによって上部GI管内での投薬形態の分解及びヒドロコロイドの水和を促進する。これらにはアルカリ土類金属（例えば Ca^{+2} 、 Mg^{+2} ）のリン酸塩及び硫酸塩のような鋳物塩が含まれる。

別の付形剤として、脂肪酸、ホスホリピド、脂肪酸塩（例えばステアリン酸マグネシウム）及びろう（waxes）が含まれる。これらの成分は、組成物の潤滑特性に影響を与える。他の潤滑剤には、“MYVATEX（登録商標）”及び“SYLOID（登録商標）”が含まれる。更に他の付形剤には合成乳化剤（例えばラウレル硫酸ナトリウム）及び界面活性剤（“polyakylene glycols”（例えばポリエチレングリコール—PEG）など）及び“Eudraght”が含まれる。

一実施例は、組成物はゼラチンカプセルのようなカプセル内に含まれる。そのようなゼラチンは、“Elanco Qualicaps”や“Casugel”から入手することができる。別の適切なカプセルには柔らかい弾性を有するカプセルがある。

別の方法として、粒子マスを例えばラクトースのようなコーティングで被覆したり、或いは“Eudragits”のようなポリマーコーティング、さまざまなセルロース誘導体でコーティングすることもできる。

本分野では公知の方法（例えば“Remington”の第89章に示されている）に基づいて錠剤を形成することができる。

本発明のガラクトマンナンを米国特許第5,096,714、5,118,510号、5,292,518号に示されているような他の医薬用組成物の代わりに使用することが考えられている。

例1

この例は、本発明の組成物で使用される純粋なガラクトマンナンを製造するための方法を掲示すると共に、商業的に得られるガラクトマンナンを用いた組成物に対する本発明の組成物の特性の違いを示すものである。商業的に得られるグア

ールゴムを“Aqualon, Inc”から“G3-NF, Lot No. A3335D”として購入した。グアールゴムの溶液を室温で一晩かけて攪拌することによって、グアールゴムを水の中に溶かし、0.2%の溶液を形成した。得られた溶液を続いて10分間3000rpmで遠心分離にかけ、不溶性の物質を除去し、残った透明の上澄み液を等しい体積の95%エタノールを用いて沈殿させ、繊維状の、白い、ゲル状沈殿を形成させた。薄い黄色の溶液が残った。白色の固体を乾燥し、“Krupps”コーヒーミルを用いて約粒子サイズ200 μ に粉碎し、細かい白色の粉末を形成した。生成したガラクトマンナンの収率は70%であった。1%w/vの溶液濃度及び20rpmに於て“Brookfield Viscometer”でスピンドルNo. 3を用いて粘度及び水和速度を測定した。1分間に10度の加熱速度で“Dupont 2100 DSC”を用いて示差走査熱分析(DSC)を行った。以下の表は、商業的に入手されるグアールゴムと、精製された材料との間の物理的/化学的な差をまとめたものである。特に硬さに於ける大きな違いに注目されたい。

Observable	Unpurified	Purified
Color	Pale Yellow	White
Particle Size (μ)	Small ~ 100	Large ~ 200+
Protein (%)	4.00	0.94
Tablet Hardness (Kp)	0.00	3.60
Hydration Rate (cp/log hrs)	2.078	5.233
Maximum Viscosity (cp)	3,500	5,000
Moisture Sorption at 95% RH (%)	42.70	55.20

例2

上記詳細にまとめた物理的及び化学的検査に加えて、ラニジチンHC1（ラニジチンに対するグアールゴムの割合が2対1）を用いて精製されたグアールと生成されていないグアールのカプセルを準備して2つの溶解実験を行った。本発明の組成物を含むカプセルを準備し、同じように準備した商業的に入手したグアールゴムを用いた組成物を含むカプセルと比較した。最初の実験では、蒸留水中で20rpmで攪拌した状態で溶解させた。精製したグアールゴムカプセルはより

速く水和し、ゼラチン状の固まりとして留まった。一方精製しなかった方は、速やかに分解を始め、やや乱れた溶液を形成した。18時間後、未精製のカプセルを溶液から取り出すと、2分に満たない内に崩壊した。一方精製したカプセルは溶液から取り出したが、2分以内に崩壊することにはなかった。精製した材料を含むカプセルは取り出した後20分後に於ても崩壊しなかった。精製したカプセルは激しく機械的に攪拌した後でなければバラバラにならない強固な材料を形成していた。

本発明の組成物を含むカプセルのゲルの構造的強さは、200 r p m

に於ける同様の溶解実験を行うことにより、更に示された。この実験では、カプセル化された未精製の組成物は数分以内に分解したが、一方精製したカプセルは速やかに強固なゲル状の固まりとなり、約2時間攪拌した後に於てもなかなか溶解しなかった。これらの実験により、精製したグアールを用いた場合、精製しなかった材料と比べて医薬用の組成物に大幅な改善が得られることが示された。

例 3

この例は、以下に示すメーカーから入手することのできる商業的に入手可能なグアールゴムの様々な供給源から、高度に精製されたガラクトマンナンを大量に生成するための本発明の方法を示すものである。本発明のプロセスを用いることにより、即ち、連続式遠心分離器を用いることにより、従来得ることができていたのと比べてより多くの精製されたグアールゴムを得ることが可能である。商業的に得ることのできるグアールゴムのサンプルは以下の通りである。

1. **Aqualon Corporation G3-NF Lot No. A1342 FR.**
2. **Meer Corporation MMM1/2 Lot. No. 02-0142.**
3. **TIC Gum Corp. TIC8/22A Lot No. 521602.**
4. **TIC Gum Corp. SCM Lot No. B21452.**
5. **Aqualon Corporation G3-NF Lot No. A3335D.**

商業的に入手可能な材料の生成のための作動パラメータは以下の通りである。

a. 溶解

室温で蒸留水を含むビーカーを高速で攪拌してできる渦の中に粉末を振り入れ

ることによって、非常にゆっくりとグアールゴムを溶解する。

この粉末はグアールゴムが凝集しないようにゆっくりと慎重に加えられる。凝集が起こると材料の溶解及び水和の進行がより遅くなる。十分なグアールゴムを加えることにより、最終的にグアールゴムの水の中での濃度が0.4重量%となるようにする。グアールゴムの溶液中への投入が終了した後、この溶液は約3時間の間攪拌される。

b. 遠心分離

1分間に5万回転で“Sharples model T I P”連続式遠心分離器を運転し、室温で遠心分離を行った。遠心分離器を通る0.4%グアール溶液の流量は1時間当たり4リットルであった。遠心分離器を駆動するのに使用される空気は約0.01ミクロンのフィルタを通すことによって、油、水、及びほこりを取り除き浄化した。このことは、材料に不純物を与えるような粒子を空気が含まないようにするため重要である。

c. 沈殿

遠心分離過程から精製されたグアールの溶液が得られた後、この溶液を高速で攪拌されている同体積の95%エタノール中にゆっくりとそそぎ入れる。白色のガラクトマンナンポリマの固まりがすぐに形成され、この沈殿はステンレススチールのワイヤメッシュスクリーンを通され、平坦なパンケーキ中に於て圧力を加えられて余分なエタノール及び水が絞り出されるようにして薄い黄色の水混合体から分離される。

d. 乾燥

得られた沈殿したグアールゴムを乾燥するまで8時間の間70℃に於て真空の元で乾燥した。得られた固形物は完全な白から非常に淡い黄色または黄色っぽい緑となりうる。

e. ミリング

サンプルはまず小さなハンマーを使って手で約1インチの直径の破片に破碎した。これらの破片は30秒かけてコーヒーマルで粉碎し、より

細かくし、その後215ミクロンのふるいに通す。サンプルは部屋の湿度と平衡状態となるように開放容器に入れる。商業的に得られた材料のサンプル及び生成した材料のサンプルは、タンパク質、ガラクトマンナン、及び酸性度及び溶解性等について化学組成物として特徴づけた。タンパク質濃度は、サンプルの窒素濃度を元素分析により測定し、窒素測定に関する“USP IINF XVII Method 1”ガイドラインに従って6.25をかけて求めた。酸性の可溶性物質は、サンプルを硫酸に溶かし、残りの溶剤をグアールゴムに関するUSPの基準に従って重さを計ることにより測定した。ガラクトマンナンの濃度は、“Colometric Method for Determination of Sugars and Related Substances”という文献に基づく分析によって測定した。グアールのガラクトマンナン成分は、約2対1のマノスチコラクトース (manosticolactos) 比を有する多糖類からなるため、この比率のマノスチコラクトースを含む糖溶液をガラクトマンノース標準として使用した。グアールにつき2mlの糖を小さな試験管に加え、材料のトータルの質量を10乃至150 μ gにした。80重量%のフェノール水溶液を50 μ l試験管に加え、続いて濃硫酸5mlを加えると、淡い黄色の溶液を形成した。この溶液の吸光度 (absorbance) を測定したところ487nmであった。また、蒸留水、フェノール及び硫酸のみを含むブランク溶液から引いた。使用される糖標準に対し加えられる糖の量に対し487nmの吸光度を図1に示す。図示されているように、糖標準は、150nmの糖が加えられる間では直線的な吸光度カーブを示した。グアールゴムの分析をするため1ml当たりグアールを50 μ gを含む溶液を準備した。水及び可溶成分を遠心分離により取り除き得られた上澄み液数mlと小さな試験管に加え、続いてフェノール及び硫酸を加え、487に於ける吸光度を測定し、ガラクトマンナンの量を図1から求めた。この量を使用した全グアールゴムで割り、グア

ールサンプル中に存在する水可溶性ガラクトマンナンの割合を求めた。ガラクトマンナン分析の結果を、この例で本発明のプロセスに使用した様々なグアールサンプルについて表2に示す。

Sample No.	Sample Wght. (ug)	Absorbance (487 nm)	Soluble Galactomannan Wght. (ug)	Percent Galactomannan	Normalized Percent Galactomannan
1	101.30	0.719	73.60	72.66	66.05
1-P	101.20	1.005	102.20	100.99	91.81
2	102.30	0.723	74.00	72.34	65.76
2-P	101.40	1.022	103.90	102.47	93.15
3	101.50	0.681	69.80	68.77	62.52
3-P	100.70	1.086	110.30	109.53	99.58
4	104.20	0.680	69.70	66.89	60.81
4-P	104.10	1.086	110.30	105.96	96.32
5	103.00	0.746	76.30	74.08	67.34
5-P	100.00	1.013	103.00	103.00	93.64

1-P等はソース1から得られた生成されたグアールを指し、“1”は不純物を含む商業的なグアールを表す。マノスガラクトース (manosgalactose) 糖標準から直接計算した可溶性ガラクトマンナンのパーセンテージは、ガラクトマンナンの濃度をやや多めに算定することがわかるだろう。これを修正するため、ガラクトマンナンのパーセントは得られた最も高いガラクトマンナンのパーセントによって正規化される。グアールゴムの全ての化学的成分のサマリーを表3に示す。

。

Guar Gum #	Galactomannan	Protein	Acid Insolubles
1			
Raw Material	66.01 ⁱ	3.31	2.71
Purified Galactomannan	91.81 ⁱ	0.25	2.37
Protein Rich Impurities	85.45 ⁱⁱ (22.72 ^h)	10.81	N/D ⁱⁱ
2			
Raw Material	65.76 ⁱ	4.25	4.61
Purified Galactomannan	91.81 ⁱ	0.06	1.13
Protein Rich Impurities	78.18 ⁱⁱ (26.36 ^h)	8.06	N/D
3			
Raw Material	62.52 ⁱ	3.94	N/D
Purified Galactomannan	99.57	0.00	N/D
4			
Raw Material	60.81 ⁱ	2.50	N/D
Purified Galactomannan	96.32	0.00	N/D
5			
Raw Material	67.34 ⁱ	2.88	1.47
Purified Galactomannan	93.64	0.00	1.74
2			
Raw Material 250 - 180 μ	65.01 ⁱ	4.19	N/D
Raw Material 125 - 106 μ	66.47 ⁱ	4.13	N/D
Raw Material < 75 μ	61.26 ⁱ	3.06	N/D

i Soluble Galactomannan.

ii Total Galactomannan (Soluble + Insoluble).

例 4

この例は、商業的に得られる材料に比べて生成したグアールを用いた組成物では大幅な改善がなされ、錠剤の硬さも向上することが示される。商業的に得られるグアールとの比較のため、“Mure Corporation MM1/2 Lot. No. 02-0142”として商業的に得た材料を用いて錠剤を準備した。材料を生成するのに例3の方法を用いた。錠剤の硬さは各配合に対し4つの錠剤を準備して“Stokes Model B216”ステーションロータリー錠剤プレスを使って測定した。錠剤は、7 mmの直径の丸形の平坦パンチ

によって形成した。硬さは“Vandecamp VK200 Tablet Hardness Tester”を用いて測定した。様々な粒子サイズの方法を様々な錠剤のまとまりに対して準備した。結果を表6に示す。精製しなかった材料の硬さに対する精製した材料の硬さの間には大きな差が有ることがわかるだろう。また、125ミクロン以下の

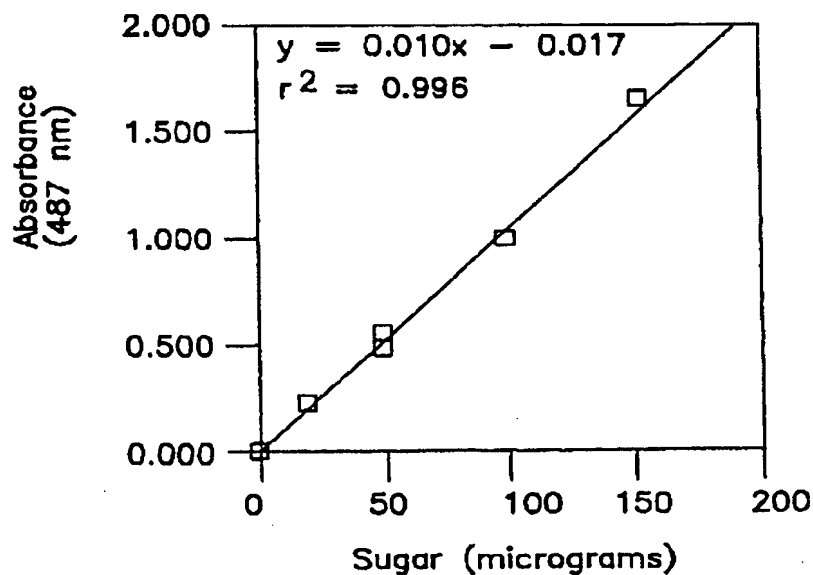
粒子サイズの方法から形成した錠剤に対し硬さが大幅に向上していることがわかるだろう。また、これは75ミクロン以下の材料を用いた場合より明らかとなっていることがわかるだろう。

Tablet Description: 200 mg, 7 mm Diameter, Round, Flat, n = 4.
Formulation: 100% Purified Guar Gum - Meer MMM1/2 Lot No. 020142.

Relative Humidity	Particle Size	Hardness Purified(kp)	Hardness Unpurified(kp)
56%	250 - 180 μ	0.00 \pm 0.00	3.00 \pm 0.10
56%	125 - 106 μ	3.08 \pm 0.13	0.97 \pm 0.21
56%	< 75 μ^1	6.95 \pm 0.26	0.00 \pm 0.00
56%	1/3 of Each	3.53 \pm 0.24	-N/D ^a
75%	150 - 180 μ	2.00 \pm 0.22	-N/D-
75%	125 - 106 μ	6.00 \pm 0.34	-N/D-
75%	< 75 μ^1	9.40 \pm 1.10	-N/D-
75%	1/3 of Each	5.38 \pm 0.22	-N/D-

本明細書中で示した全ての文献及び特許出願は各々について個別に明確に指定したのと同様に本願に認証として加えられる。

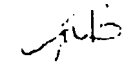

【図1】



□ 2:1 Mannose:Galactose

FIG. 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US96/09659																							
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) :A61K 31/70; C07G 17/00 US CL :Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																									
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Please See Extra Sheet. Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS, CAS ONLINE																									
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																									
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																							
X	Glycoconjugate Journal, Volume 5, issued 1988, S. Chowdhury et al, "Single Step Purification of Polysaccharides using Immobilized Jackfruit Lectin as Affinity Adsorbent", pages 27-34, especially page 30.	1-34																							
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																									
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>*T</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>*A</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*X</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>*E</td> <td>earlier document published on or after the international filing date</td> <td>*Y</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>*L</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>*Z</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*O</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>*P</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	*T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	*A	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	*E	earlier document published on or after the international filing date	*Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	*L	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Z	document member of the same patent family	*O	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*P	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
* Special categories of cited documents:	*T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																							
*A	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																						
*E	earlier document published on or after the international filing date	*Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																						
*L	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Z	document member of the same patent family																						
*O	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																								
*P	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																								
Date of the actual completion of the international search 12 SEPTEMBER 1996		Date of mailing of the international search report 27 SEP 1996																							
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer ELLI PESELEV  Telephone No. (703) 308-1235 																							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/09659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

514/54; 536/114

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched

Classification System: U.S.

514/54; 536/114

フロントページの続き

- (72)発明者 ウォン、デイビッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州94134・
サンフランシスコ・ワイルドアベニュー
230
- (72)発明者 パラスランプリア、ジャグディッシュ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94402・
サンマテオ・パロットドライブ 1539